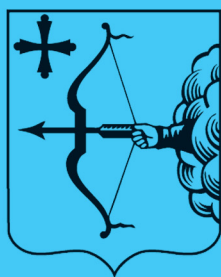


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

4(76).2022

16+

## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л.М. Железнов

**Редакция журнала:**

Заместитель главного редактора

д.м.н., профессор М.П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова

Технический редактор

Н.В. Бушуева

Заведующий редакцией

В.А. Кренева

Е.И. Рыкова

**Редакционная коллегия:** В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллэк, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж. Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; Н.С. Федоровская, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапков, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** В.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адаскевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И.В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбулина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

**Адрес редакции, издателя:** 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

**Тел.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Факс:** (8332) 64-07-34.

**Электронная почта:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Подписано в печать:** 25.11.2022.

**Дата выхода в свет СМИ:** 04.12.2022.

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2022

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»



## MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA

Academic and research magazine

Editor-in-chief

L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

### Newsletter staff:

Deputy chief editor

M.P. Razin, MD, DMSci., professor

Executive editor

N.A. Makarova, MD, DBSci., professor

Translators

T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor

N.V. Bushueva

Editor

V.A. Kreneva

Managing editor

E.I. Rykova

**Editorial team:** V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; N.S. Fedorovskaya, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

**Editorial board:** V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Belarus); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

**Founder:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia).

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № III 77-12440 from 19.04.2002.

The journal is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

The publication index in the «Russian Press» unit catalogue is 970579.

The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.

Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

**Tel.:** (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

**Fax:** (8332) 64-07-34.

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [vmv@kirovgma.ru](mailto:vmv@kirovgma.ru); [vmv1@kirovgma.ru](mailto:vmv1@kirovgma.ru).

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

**Signed to the press:** 25.11.2022.

**Date of publication:** 04.12.2022.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2022

© Cover image: T.P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бондаренко А.Л., Двойнишникова А.О., Литвинов Е.В. РОЛЬ УЛЬТРАГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА.....	4
Дмитриева С.Л., Дворянский С.А. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПО КЛАССИФИКАЦИИ М. РОБСОНА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА РАБОТЫ КОГБУЗ «КИРОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР» .....	9
Масляков В.В., Павлова О.Н., Доржиев П.С., Сидельников С.А., Урядов С.Е., Капралов С.В., Санбаев А.К. ДИНАМИКА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОЛОТО-РЕЗАННЫХ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА .....	13
Нузова О.Б., Стадников А.А., Студеникин А.В., Смолягин А.И. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	18
Сапожникова И.Е. ЧАСТОТА АЛЕКСИТИМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ СТАДИЙ .....	23
Соловьев А.Е. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ПЛОСКО-ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ.....	28
Тетелотина Ф.К., Вахрушев Я.М., Бадриева Ю.Н., Петрунин П.М., Валиев Р.Р., Сушенцова Т.В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА .....	32
Черепанова Н.А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	38
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b>	
Базарбанина Е.А., Степанова О.В., Терешков П.П., Шаповалов К.Г. ВЛИЯНИЕ КУРСА СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ .....	43
Грехов И.А., Долгова О.Б., Халиков А.А. ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КАК КРИТЕРИЙ НАЛИЧИЯ У МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СВОЙСТВ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ПРАКТИКЕ .....	46
Карян Б.Г., Ильин М.В. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ .....	51
Козвонин В.А., Дунаева Е.Б., Куклина С.А., Коснырева О.В., Павлєва Е.А., Анисимов А.Н., Коледаева Е.В. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ АЭРОЗОЛЬНОГО ТИПА НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ И КОМПОНЕНТОВ КЛЕЯ БФ-6 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	56
Пчеляков А.А., Дьячкова Е.Ю., Пчелякова М.А., Тарасенко С.В., Свитич О.А., Евлашин С.А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРЕХ ОСНОВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ ПРИ ОПЕРАЦИИ «УДАЛЕНИЕ ЗУБА» .....	63
Спицин А.П., Колодкина Е.В., Железнова А.Д., Бяков И.С. ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ С УЧЕТОМ ТИПА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	66
Частоедова И.А. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С УЧЕТОМ ХРОНОТИПА .....	71
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</b>	
Вишняков А.В., Злоказова М.В., Леушина Е.С., Буфетова А.М. ПРОБЛЕМНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА И ПРОФИЛЬ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ УБЕЖДЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	75
Живов И.В., Касаткин Е.Н., Веджижева М.Д., Кириченко Н.Е., Полишко А.И. ЛЕЧЕБНО-ЭВАКУАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ В СОВЕТСКО-ФИНЛЯНДСКОЙ ВОЙНЕ КАК ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ДОКТРИНЫ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ .....	80
Лагоша Р.Ю., Дворянский С.А. СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЗДОРОВЫХ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН .....	84
Студенов Г.В., Воронцова Н.А., Сенникова Ж.В., Веккер И.Р., Константинова О.Д., Свиридова А.В., Логинова Е.А. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РОДОВ (ПО ДАННЫМ ОБЛАСТНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА ГАУЗ ООКБ № 2).....	88
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
Мазин П.В., Хафизьянова Р.Ф., Мазин В.П., Краснова В.В. МЕТА-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЪЮВАНТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	92
Пестерева О.В., Симонова Ж.Г. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ? .....	99
Фредерикс Е.В., Леонова М.Д., Курманбаев Т.Е., Жогло А.О., Григорьев А.Ю. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ .....	103
Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Савченко Е.А. ИНФАРКТОПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ .....	108
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b>	
Баринев Е.Х., Каченкова Е.С., Кузнецова Н.К., Мальцев А.Е. СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ЯТРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ ВЕНЫ .....	114
Сухаруков А.С., Нарезкин Д.В., Безалтынных А.А., Якубова Д.Д. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОЛИТА.....	117

# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

Bondarenko A.L., Dvoynishnikova A.O., Litvinov E.V. ROLE OF ULTRAHEMODIAFILTRATION IN THERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF COVID-19 DEPENDING ON THEIR AGE .....	4
Dmitrieva S.L., Dvoryansky S.A. ASSESSMENT OF CESAREAN SECTION RATE ACCORDING TO THE ROBSON CLASSIFICATION BASED ON RESULTS OF THE WORK ANALYSIS OF KIROV REGIONAL CLINICAL PERINATAL CENTER .....	9
Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Dorzhiev P.S., Sidel'nikov S.A., Uryadov S.E., Kapralov S.V., Sanbaev A.K. DYNAMICS OF SERUM MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD IN STAB WOUNDS OF THE HEART.....	13
Nuzova O.B., Stadnikov A.A., Studenikin A.V., Smolyagin A.I. COMPARATIVE ANALYSIS OF CELLULAR IMMUNE INDICATORS IN PATIENTS WITH PURULENT WOUNDS ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS WITH VARIOUS LOCAL TREATMENT METHODS .....	18
Sapozhnikova I.E. HYPERTENSION, STAGES I AND II. FREQUENCY OF ALEXITHYMIA AND ITS ASSOCIATION WITH ANXIETY AND DEPRESSION, ADHERENCE TO DRUG THERAPY .....	23
Solov'ev A.E. EVALUATION AND TREATMENT FOR INBORN FLAT-VALGUS DEFORMITY IN CHILDREN'S FEET .....	28
Tetelyutina F.K., Vakhrushev Ya.M., Badrieva Yu.N., Petrunin P.M., Valiev R.R., Sushentsova T.V. FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AT VARIOUS STAGES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE.....	32
Cherepanova N.A. CARDIOVASCULAR INDEX IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION. NEW FORMS OF USAGE .....	38

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Bazarbanina E.A., Stepanova O.V., Tereshkov P.P., Shapovalov K.G. INFLUENCE OF SURFACTANT THERAPY ON FATTY ACID COMPOSITION OF EXHALED BREATH CONDENSATE IN PATIENTS WITH PARTIALLY CONTROLLED AND UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA .....	43
Grekhov I.A., Dolgova O.B., Khalikov A.A. PERMEABILITY OF BLOOD-BRAIN BARRIER AS A CRITERION FOR PSYCHOACTIVE PROPERTIES OF MOLECULAR COMPOUNDS IN FORENSIC MEDICAL EXAMINATION.....	46
Karyan B.G., Ilyin M.V. FUNCTIONAL HETEROGENEITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS .....	51
Kozvonin V.A., Dunaeva E.B., Kuklina S.A., Kosnyreva O.V., Pavleeva E.A., Anisimov A.N., Koledaeva E.V. EXPERIMENTAL DESIGN AND ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF AN AEROSOL-TYPE WOUND DRESSING BASED ON PERFLUOROCARBON COMPOUNDS AND BF-6 GLUE COMPONENTS .....	56
Pchelyakov A.A., Diachkova E.Yu., Pchelyakova M.A., Tarasenko S.V., Svitich O.A., Evlashin S.A. SUTURE MATERIALS IN TOOTH EXTRACTION. COMPARATIVE ANALYSIS OF THREE MAIN PHYSICAL PROPERTIES .....	63
Spitsin A.P., Kolodkina E.V., Zheleznova A.D., Byakov I.S. VESSEL RIGIDITY ASSESSMENT IN SENIOR STUDENTS DUE TO THE TYPE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM.....	66
Chastoedova I.A. PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES AND INDICATORS OF HEMODYNAMICS IN STUDENTS DUE TO THE CHRONOTYPE .....	71

## PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

Vishnyakov A.V., Zlokazova M.V., Leushina E.S., Bufetova A.M. PROBLEMATIC INTERNET USE AND DYSFUNCTIONAL ATTITUDE PROFILES AMONG MEDICAL STUDENTS.....	75
Zhivov I.V., Kasatkin E.N., Vedzizheva M.D., Kirichenko N.E., Polishko A.I. MEDICAL AND EVACUATION SUPPORT IN THE SOVIET-FINNISH WAR AS A HISTORIC PERIOD IN DISASTER MEDICINE DOCTRINE DEVELOPMENT .....	80
Lagosha R.Yu., Dvoryansky S.A. SOCIAL PREDICTORS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS IN HEALTHY WOMEN .....	84
Studenov G.V., Vorontsova N.A., Sennikova Zh.V., Vekker I.R., Konstantinova O.D., Sviridova A.V., Loginova E.A. VACCINATION FOR A NEW CORONAVIRUS INFECTION: OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN CHILDBIRTH (ACCORDING TO THE REGIONAL PERINATAL CENTER OF ORENBURG REGIONAL CLINICAL HOSPITAL NO. 2) .....	88

## REVIEWS

Mazin P.V., Khafizyanova R.F., Mazin V.P., Krasnova V.V. META-ANALYSIS OF ADJUVANT PHOSPHOCREATINE EFFICACY IN TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE.....	92
Pestereva O.V., Simonova Zh.G. CHRONIC PANCREATITIS AND SMALL INTESTINE OVERGROWTH SYNDROME: IS THERE A RELATIONSHIP? .....	99
Frederiks E.V., Leonova M.D., Kurmanbaev T.E., Zhoglo A.O., Grigoriev A.Yu. MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF INTRANATAL HYPOXIA.....	103
Tsibulskaya N.Yu., Kharkov E.I., Savchenko E.A. INFARCTION-LIKE CHANGES IN THE ELECTROCARDIOGRAM.....	108

## CLINICAL CASE

Barinov E.Kh., Kachenkova E.S., Kuznetsova N.K., Maltsev A.E. A CASE OF DEVELOPMENT OF IATROGENIC PATHOLOGY DURING CATHETERIZATION OF SUBCLAVIAL VEIN .....	114
Sukharukov A.S., Narezkin D.V., Bezal'tynnykh A.A., Yakubova D.D. A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT FOR COMPLICATED CHRONIC ISCHEMIC COLITIS .....	117

**РОЛЬ УЛЬТРАГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

<sup>1</sup>Бондаренко А.Л., <sup>1</sup>Двойнишникова А.О., <sup>2</sup>Литвинов Е.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf14@kirovgma.ru

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница», Киров, Россия (610008, г. Киров, ул. Ленина, 207)

**Цель работы:** оценить эффективность процедуры ультрагемодиализации у больных COVID-19 в разных возрастных группах с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне «цитокинового шторма» без признаков синдрома множественной органной дисфункции. Участниками исследования стали 100 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 27 до 91 года. Больные разделены по возрасту на две группы: первая – моложе 60 лет (37 человек, средний возраст – 47,7±8,4 года) и вторая – старше 60 лет (63 человека, средний возраст – 71,8±9,3 года). Показаниями для гемодиализации являлись: ЧД ≥ 30 в минуту; SpO<sub>2</sub> ≤ 93%; PO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> < 200; инфильтрация легких > 50% в течение 24–48 часов; прогрессивное повышение уровня маркеров воспаления (СРБ); уровня ферритина ≥ 2000 мкг/л. У 100 наблюдаемых больных перед проведением гемодиализации ЧД была 33,1±7,4/мин., сатурация – 90,1±2,6%. Активность воспалительного процесса подтверждалась увеличением уровня СРБ (182,04±68,5 мг/л), ферритина (3886,5±346,4 мкг/л), СОЭ (34,1±4,3 мм/ч). Все пациенты имели коморбидную патологию. Наиболее часто выявлены сахарный диабет II типа и гипертоническая болезнь. Гиперкоагуляционный синдром проявлялся повышением D-димера (1655,3±1165,5 нг/мл), фибриногена (5,9±0,6 г/л), тромбоцитозом (у женщин – 430,1±16,5\*10<sup>9</sup>/л, у мужчин – 343,05±12,3\*10<sup>9</sup>/л). Всем пациентам проведена процедура ультрагемодиализации (УГДФ) на 8,0±0,7 дня заболевания. В группе больных до 60 лет СРБ снизился на 44,4%, старше 60 лет – на 30,5%. Уровень ферритина после проведения УГДФ уменьшился на 29,5% у более молодых пациентов и на 46,4% – у лиц старше 60 лет. D-димер у больных первой группы снизился на 43,1%, второй – на 14,5%. Сатурация увеличилась в обеих группах на 3%. Таким образом, процедура УГДФ оказывает положительное влияние на разрешение гиперкоагуляционного синдрома и снижение активности «цитокинового шторма» в группе больных COVID-19 с ОРДС как до 60 лет, так и старше 60 лет. Показатели сатурации увеличились примерно одинаково в обеих возрастных группах. Гиперкоагуляционный синдром имел более выраженную тенденцию к разрешению у лиц моложе 60 лет.

**Ключевые слова:** COVID-19, ультрагемодиализация, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром.

**ROLE OF ULTRAHEMODIAFILTRATION IN THERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF COVID-19 DEPENDING ON THEIR AGE**

<sup>1</sup>Bondarenko A.L., <sup>1</sup>Dvoynishnikova A.O., <sup>2</sup>Litvinov E.V.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf14@kirovgma.ru

<sup>2</sup>Infectious Clinical Hospital, Kirov, Russia (610008, Kirov, Lenin St., 207)

The research aims to evaluate the effectiveness of the ultrahemodiafiltration procedure in patients with COVID-19 having acute respiratory distress syndrome against the background of a «cytokine storm» without signs of multiple organ dysfunction syndrome. The study included 100 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 aged 27 to 91 years. The patients were divided into two groups: Group 1 included 37 people younger than 60 years, the average age is 47.7±8.4 years; Group 2 included 63 people older than 60 years, the average age is 71.8±9.3 years. Indications for hemofiltration were as follows: RR ≥ 30 per minute; SpO<sub>2</sub> ≤ 93%; PO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> < 200; lung infiltration > 50% within 24–48 hours; progressive increase in the level of inflammatory markers (CRP); ferritin level ≥ 2000 mcg/l. In 100 patients, the respiratory rate was 33.1±7.4/min, saturation was 90.1±2.6% before hemofiltration. Increase in the level of CRP (182.04±68.5 mg/l), ferritin (3886.5±346.4 µg/l), ESR (34.1±4.3 mm/h) suggested the activity of the inflammatory process. All the patients had a comorbid pathology. Type 2 diabetes mellitus and hypertension were the most common. Increase in D-Dimer (1655.3±1165.5 ng/ml), fibrinogen (5.9±0.6 g/l), thrombocytosis (in women – 430.1±16.5\*10<sup>9</sup>/l, in men – 343.05±12.3\*10<sup>9</sup>/l) suggested hypercoagulation syndrome. All the patients underwent ultrahemodiafiltration (UHDF) on the 8.0±0.7 day of the disease. In group 1 patients, CRP decreased by 44.4%, in group 2 – by 30.5%. After UHDF ferritin level decreased by 29.5% in younger patients, and by 46.4% in those over 60 years of age. D-Dimer in group 1 patients decreased by 43.1%, in group 2 – by 14.5%. Saturation increased by 3% in both groups. Thus, the UHDF procedure has a positive effect on the outcome of hypercoagulable syndrome and decreases the activity of the «cytokine storm», in both groups of COVID-19 patients with ARDS. Saturation indicators equally increased in both age groups. The hypercoagulable syndrome had a more pronounced tendency to be resolve in persons under 60 years of age.

**Keywords:** COVID-19, ultrahemodiafiltration, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome.

## Введение

В течение двух лет пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является самой актуальной проблемой здравоохранения в мире и России. По данным ВОЗ, с марта 2020 года по март 2022 года наибольшее число заражений COVID-19 (79 803 443) и летальных исходов (973 213) зарегистрировано в США. Россия занимает 7-е место в мире по абсолютным случаям инфицирования новой коронавирусной инфекцией [1]. За указанный промежуток времени в стране выявлено 17 664 621 случай заражения и 365 802 смерти. Необходимо подчеркнуть, что, согласно данным главного государственного санитарного врача Российской Федерации А.Ю. Поповой, по итогам 2021 года по общему показателю заболеваемости COVID-19 на 100 тыс. населения Россия находится на 76-м месте в мире. По данным Федеральной службы государственной статистики, за 2 года пандемии лидером по заболеваемости в стране является г. Москва, где на 100 000 человек приходится 21 582,8 случая заражения и 330 смертей. Кировская область находится на 42-м месте в России: 10 591,3 случая заражения на 100 000 человек и 69 смертей.

У большинства пациентов с COVID-19 заболевание протекает в легкой и среднетяжелой форме, примерно у 5% развивается крайне тяжелое течение с такими осложнениями, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбоэмболия, полиорганная недостаточность [2]. Пожилой возраст и такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические заболевания легких и рак являются факторами риска развития тяжелого заболевания и летального исхода [3, 4]. Результаты многофакторного анализа подтвердили, что пожилой возраст, маркер D-димер  $> 1$  мкг/л при госпитализации коррелировали с более высокой смертностью [5]. Ретроспективное, многоцентровое исследование показало, что предиктором летального исхода являлся высокий уровень ферритина (1297 нг/мл) [1]. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 развиваются васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы. В основе тромботической микроангиопатии COVID-19 лежат синдром гиперкоагуляции и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия (SARS-CoV2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция) [6]. Чрезмерное выделение провоспалительных цитокинов приводит к диффузному альвеолярному повреждению, образованию гвialiновых мембран, экссудации фибрина, дисфункции сердечно-сосудистой системы [7].

По мнению китайских ученых, искусственная система очистки печени и крови, которая объединяет плазмаферез, адсорбцию плазмы, гемоадсорбцию/гемоперфузию, плазмофильтрацию и другие технологии, может использоваться для удаления медиаторов воспаления, эндотоксинов и средне- и низкомолекулярных вредных токсинов. Это позволяет остановить цитокиновый шторм, уменьшить воспаление легких, улучшить функцию печени и почек, что будет способствовать снижению смертности критических пациентов с COVID-19 [8]. Показанием для использования методов очистки крови является наличие таких критериев, как пятикратное повышение воспалительных факторов, прогрессирование поражения легких на 10% или более в день по данным компьютерной томографии.

Согласно практическим рекомендациям ассоциации анестезиологов-реаниматологов и обществен-

ной организации «Российский сепсис-форум» по использованию экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с COVID-19» [9], на фоне «цитокинового шторма» у больных с ОРДС без признаков синдрома множественной органной дисфункции преимущество отдается методикам, способным элиминировать медиаторы системного воспалительного ответа: гемоперфузия/гемофильтрация (гемофильтры на основе высокоадсорбтивных мембран).

Цель работы: оценить эффективность применения процедуры ультрагемодиализации у больных тяжелыми формами COVID-19 в разных возрастных группах с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) на фоне «цитокинового шторма» без признаков синдрома множественной органной дисфункции.

## Материал и методы

Участниками исследования стали 100 пациентов с COVID-19 в возрасте от 27 до 91 года, которые находились на лечении в Центре анестезиологии и реаниматологии (ЦАиР) КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница» в период с 01.01.2021 по 30.08.2021. Женщин было 49, мужчин – 51. Все больные в зависимости от возраста разделены на две группы: первая – 37 человек в возрасте до 60 лет (16 женщин, 21 мужчина), вторая – 63 человека старше 60 лет (33 женщины, 30 мужчин. Средний возраст пациентов до 60 лет –  $47,7 \pm 8,5$ , старше 60 лет –  $71,8 \pm 9,3$  ( $t=0,008$ ,  $p < 0,05$ )). Диагноз новой коронавирусной инфекции подтвержден с помощью обнаружения РНК коронавируса COVID-19 в биоматериале, взятом из носоглотки больных, методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс CoV-Bat-FL», серия 27.10.2020.

Показаниями для гемофильтрации у пациентов с ОРДС на фоне «цитокинового шторма» без признаков синдрома множественной органной дисфункции являются: ЧД  $\geq 30$  в минуту;  $SpO_2 \leq 93\%$ ;  $PO_2 / FiO_2 < 200$ ; инфильтрация легких  $> 50\%$  в течение 24–48 часов; прогрессивное повышение уровня маркеров воспаления (СРБ); уровень ферритина  $\geq 2000$  мкг/л [9, 10]. Критерии включения пациентов в исследование: ЧД  $\geq 30$  в минуту;  $SpO_2 \leq 93\%$ ;  $PO_2 / FiO_2 < 200$ ; инфильтрация легких  $> 50\%$  в течение 24–48 часов; уровень СРБ  $> 100$  г/л; уровень ферритина  $\geq 2000$  мкг/л.

Процедура ультрагемодиализации представляет собой метод экстракорпорального очищения крови на аппарате Prismaflex (страна-производитель США). С помощью гемофильтра на основе высокоадсорбтивных мембран AN-69: Oxiris (Baxter) из крови удаляется заданный объем жидкости (ультрафильтрат), в составе которой находятся цитокины, белки острой фазы, азотистые основания; с дальнейшим ее восполнением заместительным кристаллоидным раствором, имеющим электролитный состав, близкий к составу нормальной плазмы крови.

У всех больных в ходе процедуры контролировали изменения сатурации, уровней СРБ, ферритина, D-димера, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), фибриногена, тромбоцитов, СОЭ, изменения РГ-картины легких. Особое внимание уделяли показателям коагулограммы, так как основным механизмом транспорта молекул через мембрану фильтра является конвекция, которая позволяет молекулам определенных размеров про-

ходить через барьер. Данный процесс приводит не только к элиминации воспалительных элементов, но и к сгущению крови пациента. Поэтому УГДФ всегда проводится с использованием диализного центрального венозного катетера, диаметром 16 мм, и с использованием антикоагулянта гепарина в дозе 25 тыс. ед. с разведением в NaCl 0,9% 45 мл, со скоростью 2 мл/ч. Во время процедуры контролируется уровень АЧТВ через каждые 4 часа, допустимое его увеличение – в 1,5–2 раза от исходного значения. Сеанс УГДФ длится 24 часа.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 2013 с расчетом арифметической средней (M), среднеквадратического отклонения (σ). Оценку значимости групповых различий по количественным показателям проводили по t-критерию Стьюдента, по качественным данным – критерию  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В исследовании приняли участие 100 пациентов с COVID-19, средний возраст –  $62,9 \pm 14,8$  года. Положительный мазок на РНК SARS-CoV-2 выявлен на  $5,5 \pm 2,7$  дня болезни. Осложнением основного диагноза у всех больных являлась пневмония с процентом поражения легочной ткани более 70% (РГ3-4).

Длительность стационарного лечения составила  $26,5 \pm 7,4$  койко-дня. У всех больных наблюдались признаки острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), проявляющегося нарушением оксигенации крови в легких:  $PO_2 / FiO_2 < 200$  мм рт. ст. У 100 наблюдаемых пациентов ЧДД была более 30/мин. ( $33,1 \pm 7,4$ /мин.), сатурация – менее 93% ( $90,1 \pm 2,6$ %). Активность воспалительного процесса подтверждалась увеличением уровня СРБ ( $182,04 \pm 68,5$  мг/л), ферритина ( $3886,5 \pm 346,4$  мкг/л), СОЭ ( $34,1 \pm 4,3$  мм/ч). Гиперкоагуляционный синдром проявлялся повышением D-димера ( $1655,3 \pm 1165,5$  нг/мл), фибриногена ( $5,9 \pm 0,6$  г/л), тромбоцитозом (у женщин –  $430,1 \pm 16,5 \cdot 10^9$ /л, у мужчин –  $343,05 \pm 12,3 \cdot 10^9$ /л). Всем пациентам была проведена процедура ультрагемодиализации (УГДФ) на  $8,0 \pm 0,7$  дня заболевания, но не позднее 48 часов от момента установления симптоматики «цитокиненового шторма» (нарастание СРБ, ферритина, D-димера).

У всех участников исследования выявлены сопутствующие заболевания. В 68% случаев имел место сахарный диабет II типа, в 42% – гипертоническая болезнь, в 30% – ожирение, в 26% – злокачественные новообразования (ЗНО), в 10% – цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Одно сопутствующее заболевание установлено у 30% больных, 2 – у 34%, 3 – у 23%, 4 заболевания – у 13%.

При проведении сравнительного анализа коморбидной патологии с учетом возраста пациентов выявлено, что у больных «до 60 лет» основным сопутствующим заболеванием являлся сахарный диабет II типа, редко встречалась ЦВБ (рис. 1). Самой частой сочетанной коморбидной патологией были сахарный диабет и ожирение (51%).

В группе больных старше 60 лет гипертоническая болезнь встречалась у половины больных. Реже других заболеваний регистрировались злокачественные новообразования (рис. 2). Сочетание гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета отмечалось в 54% случаев.

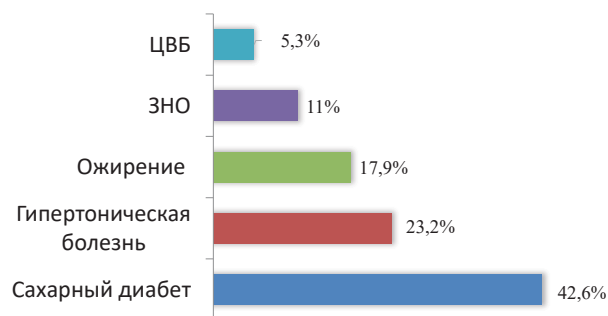


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у пациентов младше 60 лет

Сахарный диабет достоверно чаще выявлялся у больных COVID-19 младше 60 лет по сравнению с пациентами старшей возрастной группы,  $\chi^2=5,7$  ( $p < 0,05$ ), а гипертоническая болезнь, наоборот, более характерна для лиц 60 и более лет,  $\chi^2=5,7$  ( $p < 0,05$ ).

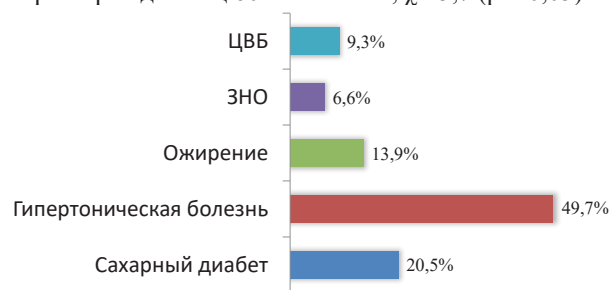


Рис. 2. Сопутствующие заболевания у пациентов старше 60 лет

Далее нами была прослежена динамика изменения лабораторных показателей до и после проведения процедуры ультрагемодиализации.

Одним из основных показателей воспаления является СОЭ (рис. 3). Показатель снизился у всех больных на 31,2% ( $39,1 \pm 5,1$  мм/ч –  $26,9 \pm 8,14$  мм/ч,  $p < 0,01$ ). В группе больных младше 60 лет СОЭ уменьшилось на 46,8% ( $34,1 \pm 3,9$  мм/ч –  $18,1 \pm 5,7$ ,  $p < 0,05$ ), в старшей группе – на 23,8% ( $42,0 \pm 3,0$  мм/ч –  $32,0 \pm 3,1$  мм/ч,  $p < 0,01$ ). Снижение СОЭ выявлено у мужчин и женщин обеих возрастных групп.

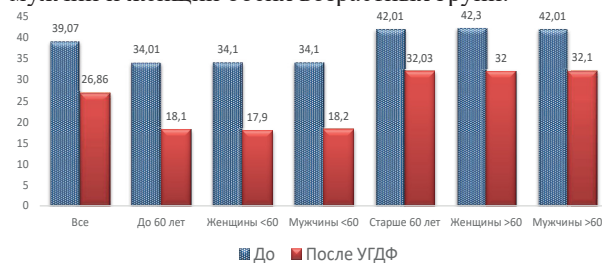


Рис. 3. Изменение уровня СОЭ (мм/ч) у больных до и после проведения УГДФ с учетом возраста и пола

Активность воспалительного процесса характеризует количество белка острой фазы – СРБ (рис. 4). Показатель снизился у всех больных на 35% ( $182,0 \pm 68,5$  мг/л –  $117,3 \pm 59,6$  мг/л,  $p < 0,001$ ). В группе больных «до 60 лет» выявлено более существенное уменьшение уровня СРБ – на 44,4% ( $181,9 \pm 63,6$  мг/л –  $101,1 \pm 48,5$  мг/л,  $p < 0,001$ ). В группе пациентов старше 60 лет показатель сни-



зился на 30,5% ( $182,2 \pm 70,3$  мг/л –  $126,7 \pm 66,1$  мг/л,  $p < 0,001$ ). Однонаправленные изменения выявлены у мужчин и женщин независимо от возраста. Снижение СОЭ и СРБ говорит о регрессии воспалительного процесса в организме.

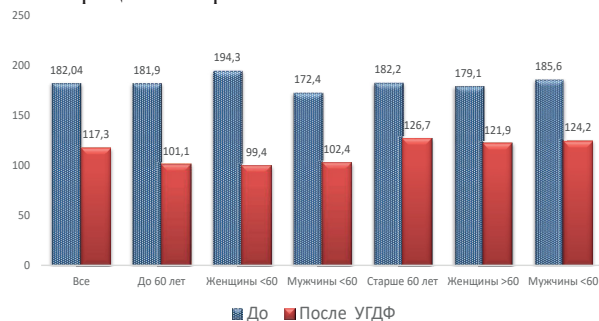


Рис. 4. Изменение уровня СРБ (мг/л) у больных до и после проведения УГДФ с учетом возраста и пола

Острофазовый белок ферритин у всех пациентов на пике цитокинового шторма был в десятки раз выше нормы, что подтверждает высокую активность воспалительного процесса. После УГДФ у наблюдаемых больных уровень ферритина снизился на 38,4% ( $3051,9 \pm 1032,1$  –  $1879,6 \pm 891,9$ ,  $p < 0,01$ ). У больных «до 60 лет» установлено менее выраженное снижение показателя – на 29,5% ( $3886,5 \pm 346,4$  мкг/л –  $2741,6 \pm 635,05$  мкг/л,  $p < 0,001$ ). У пациентов старше 60 лет уровень ферритина снизился на 46,4% ( $2561,8 \pm 985,6$  –  $1373,4 \pm 576,4$  мкг/л,  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что более высокие значения показателя «на входе» отмечаются у больных младше 60 лет, что отличается от других исследуемых данных, где изначальные показатели всегда были выше в старшей возрастной группе. Возможно, это связано с более быстрой реакцией молодого организма на антиген SARS-CoV-2 и, как следствие, развитием цитокинового дисбаланса, активацией макрофагов/гепатоцитов.

Для коронавирусной инфекции характерен синдром гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции, что, в первую очередь, фиксируется по изменению коагулограммы. Повреждение сосудистой стенки запускает каскад реакций, направленных на предотвращение кровотечения. Результатом этих процессов становится образование кровяного сгустка, состоящего из клеток крови и белка фибрина. Под действием фибринолитической системы образуются разнообразные продукты деградации фибрина, в том числе такой маркер тромбообразования, как D-димер. У всех пациентов данный показатель был значительно повышен. После процедуры УГДФ он снизился на 25,5% ( $1433,5 \pm 1204,5$  нг/мл –  $1067,7 \pm 1013,2$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). У пациентов более молодой возрастной группы выявлено значительное снижение D-димера – на 43,1% ( $1495,3 \pm 1192,3$  нг/мл –  $851,02 \pm 771,6$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). У больных второй группы показатель снизился на 14,5% ( $1395,2 \pm 1219,66$  нг/мл –  $1195,02 \pm 1117,56$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). У мужчин и женщин выявлена такая же тенденция, вне зависимости от возраста. Снижение D-димера говорит об активации фибринолиза, но так как показатель не пришел в норму во всех исследуемых группах пациентов, то, возможно, необходимо увеличить время проведения УГДФ более чем на 24 часа (рис. 5).

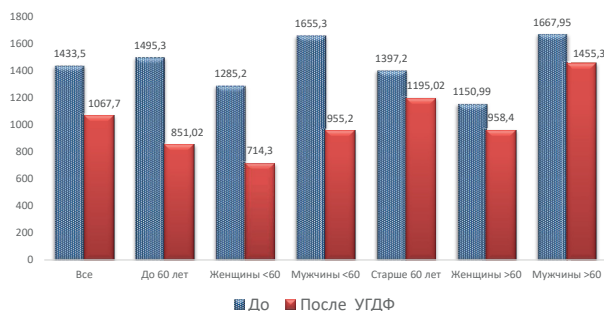


Рис. 5. Изменение уровня D-димера (нг/мл) у больных до и после проведения УГДФ с учетом возраста и пола

Фибриноген – это циркулирующий в кровотоке растворенный белковый компонент, занимающий ключевое место в образовании тромбов. У всех больных перед УГДФ показатель был выше нормы (4 г/л). После гемодиализации уровень фибриногена снизился у исследуемых пациентов на 16,9% ( $5,9 \pm 0,6$  г/л –  $4,9 \pm 0,6$  г/л,  $p < 0,001$ ), в первой группе – на 21,5% ( $5,52 \pm 0,3$  г/л –  $4,33 \pm 0,3$  г/л,  $p < 0,01$ ), во второй – на 16,4% ( $6,21 \pm 0,5$  г/л –  $5,19 \pm 0,5$  г/л,  $p < 0,001$ ). К нормальным значениям показатель не вернулся ни в одной из групп, что говорит о высоком риске тромбоза и о необходимости продолжения терапии (рис. 6).

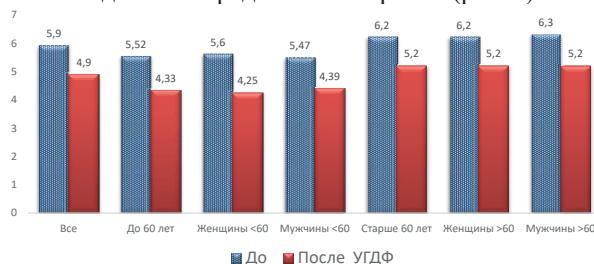


Рис. 6. Изменение уровня фибриногена (г/л) у больных до и после проведения УГДФ с учетом возраста и пола

Для синдрома гиперкоагуляции характерен тромбоцитоз, который отмечался в нашем исследовании (рис. 7). У женщин после УГДФ уровень тромбоцитов пришел в норму только в группе «до 60 лет» и снизился на 39,7% ( $430,1 \pm 16,5 \cdot 10^9/л$  –  $259,3 \pm 59,1 \cdot 10^9/л$ ,  $p < 0,01$ ). В старшей женской группе показатель уменьшился на 9,1%, но к нормальным значениям не вернулся ( $445,5 \pm 28,5 \cdot 10^9/л$  –  $404,4 \pm 39,1 \cdot 10^9/л$ ). У мужчин отмечалась такая же тенденция. Тромбоцитоз значительно снизился в младшей возрастной группе – на 23,7% ( $343,05 \pm 12,3 \cdot 10^9/л$  –  $261,7 \pm 43,7 \cdot 10^9/л$ ,  $p < 0,001$ ), в старшей группе – на 5,9% ( $348,003 \pm 16,9 \cdot 10^9/л$  –  $327,3 \pm 27,1 \cdot 10^9/л$ ).

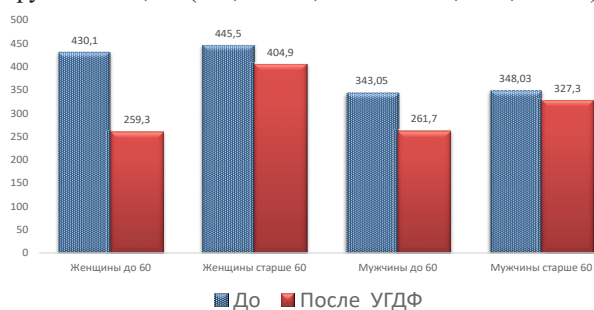


Рис. 7. Изменение уровня тромбоцитов (\*10<sup>9</sup>/л) у больных до и после проведения УГДФ в зависимости от пола и возраста

Так как УГДФ проводится с применением прямого антикоагулянта гепарина, то обязательным условием является контроль АЧТВ. Перед началом процедуры показатель оказался выше нормы в обеих возрастных группах, что объясняется проведением антикоагулянтной терапии еще до начала УГДФ. Также стоит отметить, что допустимые границы увеличения АЧТВ во время процедуры – в 1,5 раза от исходного значения, что выполнялось в ходе исследования. В первой группе показатель увеличился на 6,8% (27,08±3,7 сек. – 29,06±4,04 сек.,  $p < 0,001$ ), во второй – на 26,3% (32,5±2,3 сек. – 44,1±3,8 сек.,  $p < 0,01$ ). После проведения процедуры уровень АЧТВ возвращается к норме в течение суток.

Одна из главных целей проведения УГДФ – увеличение насыщения крови кислородом и, как результат, увеличение уровня сатурации. Данный результат был достигнут (рис. 8). В общей группе сатурация увеличилась у больных на 3,1% (90,1±2,6% – 93±2,6%,  $p < 0,001$ ), в группе «до 60 лет» – на 3,0% (91,1±2,1% – 93,9±2,4%,  $p < 0,01$ ), в группе «старше 60 лет» – на 3,1% (89,6±2,7% – 92,5±2,6%,  $p < 0,001$ ). Подобные изменения отмечались у мужчин и женщин обеих возрастных групп.

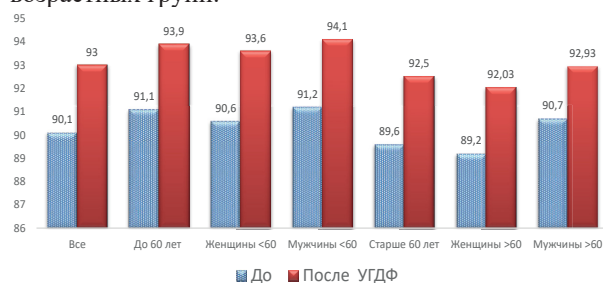


Рис. 8. Изменение сатурации (%) у больных до и после проведения УГДФ в зависимости от пола и возраста пациентов

Обзор комплексного лечения новой коронавирусной инфекции в России, Китае, США, Италии показывает, что использование методов экстракорпоральной гемокоррекции при тяжелом и крайне тяжелом течении НКИ патогенетически обосновано [11]. Китайские ученые полагают, что пациенты должны получать методы удаления медиаторов воспаления (фильтрацию плазмы, крови), если воспалительные факторы (СРБ, интерлейкин-6) увеличены не менее чем в 5 раз, а также при прогрессировании поражения легких на 10% и более [8]. Согласно американскому национальному протоколу ведения пациентов с COVID-19, терапевтический плазмаферез может быть использован при тяжелом течении COVID-19: одышка, частота дыхания  $\geq 30$  в минуту, насыщение  $O_2$  в крови  $\leq 93\%$ , инфильтраты в легких  $> 50\%$  в течение 24–48 часов [12]. Отечественные ученые приходят к заключению, что процедура показана в первую очередь пациентам с прогностически неблагоприятным течением с целью предотвращения прогрессирования поражения легких и коррекции синдрома гиперкоагуляции, тромботической микроангиопатии. Авторы считают, что экстракорпоральную гемокоррекцию следует применять при частоте дыхания  $\geq 30$  в мин.,  $SpO_2 \leq 93\%$ ,  $PO_2 / FiO_2$  от 150 до 300 мм рт. ст., прогрессировании поражения легких  $\geq 10\%$  в сутки, повышении концентрации СРБ в 5 раз [9]. В нашей работе у пациентов ЧДД была 33,1±7,4/мин., сату-

рация кислорода – 90,1±2,6%. Активность СРБ была повышена в десятки раз (182,04±68,5 мг/л).

Иранские врачи сообщили о серии случаев из 8 пациентов с COVID-19, перенесших ОРДС, которым проводили лечебный плазмаферез. Дыхательный статус пациентов значительно улучшился после плазмафереза, как и в нашем исследовании, а компьютерная томография грудной клетки пациентов показала уменьшение поражения легких [13].

В отделении реанимации для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Национального медицинского исследовательского центра кардиологии пролечено 11 пациентов с поражением легких КТ 3–4, которым выполнены 24 экстракорпоральные процедуры. Сразу после лечения у всех отмечено повышение сатурации кислорода в крови, как и в нашей работе. В Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете проведено 16 процедур гемофильтрации длительностью 12–24 ч. Положительный эффект зафиксирован по повышению индекса оксигенации на 26,0 ± 8,2, снижению уровня СРБ на 41 ± 22 мг/л [11]. У наблюдаемых нами больных уровень СРБ снизился на 64,8±8,9 мг/л.

Внедрение методов гемофильтрации может уменьшить число больных, нуждающихся в ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации.

## Выводы

Процедура ультрагемодиализации существенно снижает активность «цитокинового шторма»: уровень СРБ снизился на 64,8±8,9 мг/л; ферритина – на 1172,3±140,2 мкг/л. Более выраженное снижение уровня СРБ выявлено у лиц моложе 60 лет (на 44,4%) по сравнению с больными старшего возраста (на 30,5%).

Проведение УГДФ оказывает влияние на разрешение гиперкоагуляционного синдрома: у лиц моложе 60 лет уровень D-димера снизился на 644,2±420,7 нг/мл, у пациентов старше 60 лет – на 200,8±102,1 нг/мл. Выявлено снижение повышенного фибриногена на 21,5% у более молодых больных и на 16,4% – у лиц старше 60 лет. Уровень тромбоцитов снизился у всех больных, но вернулся к нормальным значениям только у более молодых пациентов.

После процедуры ультрагемодиализации показатель сатурации у больных статистически значимо увеличился с 90,1±2,6% до 93±2,6%.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, Epub ahead of print.
- COVID-19 Clinical management Living guidance. World Health Organization. 2021: 109.
- Бондаренко А.Л., Данилова М.А., Кузнецова Е.Г., Потапова А.А., Ежова О.А. Анализ летальности при COVID-19 // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 2 S1. С. 22. [Bondarenko A.L., Danilova M.A., Kuznetsova E.G., Potapova A.A., Ezhova O.A. Analysis of mortality in COVID-19. *Zhurnal infektologii.* 2021; 13 (2/1): 22. (In Russ.)]

4. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China. *China CDC Weekly*. 2020; 2 (8): 113–22.

5. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–62. Epub. 2020/03/15.

6. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 от 22.02.2022: 245 с. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 15 ot 22.02.2022: 245 p. (In Russ.)]

7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. Epub 2020/01/28.

8. Liang Chen, Yongping Chen, Yuemei Chen et al. Expert Consensus on the Application of Artificial Liver Blood Purification System in the Treatment of Severe and Critical COVID-19. *Infectious Microbes & Diseases*. 2020; 2 (2): 64–66.

9. Практические рекомендации ассоциации анестезиологов-реаниматологов и общественной организации «Российский сепсис-форум» по использованию экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с COVID-19. Версия 1.0 от 20.04. 2020: 5 [Prakticheskie rekomendatsii assotsiatsii anesteziologov-reanimatologov i obshchestvennoi organizatsii

«Rossiiskii sepsis-forum» po ispol'zovaniyu ekstrakorporal'noi gemokorreksii u patsientov s COVID-19. Versiya 1.0 ot 20.04. 2020: 5. (In Russ.)]

10. Временные рекомендации по использованию методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, 2021:11 // Правление научного общества специалистов экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии [Vremennye rekomendatsii po ispol'zovaniyu metodov ekstrakorporal'noi gemokorreksii v kompleksnom lechenii bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19, 2021: 11. (In Russ.)]

11. Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В. и др. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. № 4. С. 31–39. [Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V. et al. Methods of extracorporeal hemocorrection in the complex treatment of a new coronavirus infection: an overview of the possibilities. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (4): 31–39. (In Russ.)]

12. Seena Tabibi, Tara Tabibi, Rosalynn R.Z., Conic, Nassim Banisaeed and Michael B. Streiff. Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. *J. Intensive Care Med*. 2020; 35 (9): 827–835.

13. Adeli S. H., Asghari A., Tabarraei R. et al. Using therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in COVID-19 patients: a case series. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2020; 135: 455–458.

УДК 618.5-089.888.61

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-9-12

## ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПО КЛАССИФИКАЦИИ М. РОБСОНА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА РАБОТЫ КОГБУЗ «КИРОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР»

<sup>1,2</sup>Дмитриева С.Л., <sup>2</sup>Дворянский С.А.

<sup>1</sup>КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, 163), e-mail: swdmitr09@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112) dvorsa@mail.ru

В настоящее время операция кесарева сечения (КС) является одной из самых распространенных в акушерской практике. Частота родоразрешения путем КС не имеет тенденции к снижению. Процент КС зависит от уровня родовспомогательного учреждения. Соответственно, в стационаре 3-го уровня процент оперативного абдоминального родоразрешения выше ввиду большего количества женщин группы высокого риска. Цель исследования – анализ частоты операции КС в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» (КОКПЦ) согласно классификации Майкла Робсона, а также выявление основных резервов уменьшения частоты абдоминального родоразрешения в учреждении 3-го уровня. Материалом исследования послужили истории родов 7332 пациенток, которые были родоразрешены в КОКПЦ в 2021 году, в том числе путем операции КС – 2640 женщин (36%). Все пациентки были распределены на 10 групп в соответствии с классификацией Майкла Робсона. Анализ родов, проведенных за 2021 год в КОКПЦ, позволил выявить группы пациенток, которые являются основными для снижения числа операций КС. При анализировании частоты операции КС в родовспомогательных учреждениях согласно классификации Майкла Робсона появляется возможность выявить резервы снижения частоты абдоминального родоразрешения, что может привести к уменьшению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: кесарево сечение, беременность, роды, классификация Робсона.

## ASSESSMENT OF CESAREAN SECTION RATE ACCORDING TO THE ROBSON CLASSIFICATION BASED ON RESULTS OF THE WORK ANALYSIS OF KIROV REGIONAL CLINICAL PERINATAL CENTER

<sup>1,2</sup>Dmitrieva S.L., <sup>2</sup>Dvoryansky S.A.

<sup>1</sup>Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 163), e-mail: swdmitr09@yandex.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: dvorsa@mail.ru

Currently, cesarean section (CS) is one of the most common in obstetric practice. The frequency of CS delivery has no tendency to decrease. Its percentage depends on the level of the maternity hospital. Thus, in a level 3 hospital, the percentage of operative abdominal delivery is higher, due to a greater number of women in the risk group. The aim of the study was to analyze CS surgery rate in Kirov Regional Clinical Perinatal Center according to the Robson classification, as well as to identify the main factors for reducing the frequency of abdominal delivery in a level 3 medical institution. 7332 birth histories of the patients who performed delivery at Kirov Regional Clinical Perinatal Center in 2021, among them are 2640 women (36%) who underwent abdominal delivery. All the patients were divided into 10 groups according to the Robson classification. The analysis of the deliveries allowed to identify groups of patients, which are the main ones for reducing the number of CS operations. Analyzing the frequency of CS surgery in obstetric institutions according to the Robson classification, it becomes possible to identify potential for reducing frequency of abdominal delivery, which can lead to a decrease in maternal and perinatal morbidity and mortality.

Keywords: caesarean section, pregnancy, childbirth, the Robson classification.

### Введение

Рост частоты оперативного родоразрешения является одной из актуальных проблем современного акушерства [1, 2]. Материнская смертность после КС в несколько раз выше, чем после родов через естественные родовые пути [2, 3].

Согласно письму Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 февраля 2019 года № 15-4/И/2-1286 «Рекомендации по внедрению и использованию классификации операции кесарева сечения Майкла Робсона», в настоящее время отсутствует связь между материнской и перинатальной смертностью и частотой операции КС более 30% [4].

Общепринято использовать процентное соотношение частоты операции КС к общему числу родов. Но этот показатель оказался неэффективным для оценки частоты КС [2, 3].

В 2001 году профессор Дублинского Национального родильного дома Майкл Робсон (Ирландия) предложил анализировать работу акушерских стационаров по 10-групповой классификации [5, 6]. Это

позволило определять частоту КС в каждой из десяти групп в конкретном родовспомогательном учреждении, находить возможные пути снижения доли абдоминального родоразрешения.

Всемирная организация здравоохранения в 2015 году рекомендовала использовать классификацию операций КС профессора Майкла Робсона в анализе работы акушерских стационаров (таблица 1). Анализируя причины проведения операции КС по данной классификации Майкла Робсона возможно выявить пути снижения частоты КС в родовспомогательных учреждениях [7, 8].

Метод, предложенный Майклом Робсоном, заключается в распределении всех случаев родов в конкретном учреждении на 10 групп. Согласно данным рекомендациям, в каждой группе необходимо рассчитывать количество женщин в группе, количество КС в группе, размер группы (%), частоту КС в группе (%), относительный вклад группы в общую частоту КС (%), а также абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%).

Таблица 1

Классификация Майкла Робсона (10 групп)

1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
– первородящие – с одноплодной беременностью – в головном предлежании – более 37 недель гестации – со спонтанным началом родовой деятельности	– первородящие – с одноплодной беременностью – в головном предлежании – более 37 недель гестации – с индукцией родов или родоразрешением путем операции КС до начала родовой деятельности	– повторнородящие – без предыдущего КС – с одноплодной беременностью – в головном предлежании – более 37 недель гестации – со спонтанным началом родовой деятельности	– повторнородящие – без предыдущего КС – с одноплодной беременностью – в головном предлежании – более 37 недель гестации – с индукцией родов или родоразрешением путем КС до начала родовой деятельности	– повторнородящие – с одним или несколькими КС в анамнезе – с одноплодной беременностью – в головном предлежании – более 37 недель гестации
6-я группа	7-я группа	8-я группа	9-я группа	10-я группа
– первородящие – с одноплодной беременностью – в тазовом предлежании	– повторнородящие – с одноплодной беременностью – в тазовом предлежании, в том числе пациентки с одним или несколькими КС в анамнезе	– с многоплодной беременностью, в том числе пациентки с одним или несколькими КС в анамнезе	– с одноплодной беременностью – поперечным или косым положением плода, в том числе пациентки с одним или несколькими КС в анамнезе	– с одноплодной беременностью – головным предлежанием плода – менее 37 недель гестации, в том числе пациентки с одним или несколькими КС в анамнезе

Цель исследования – проанализировать частоту операции КС в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» (КОКПЦ) согласно классификации Майкла Робсона, а также выявить основные резервы уменьшения частоты абдоминального родоразрешения в учреждении 3-го уровня.

#### Материал и методы

Материалом исследования послужили истории родов 7332 пациенток, которые были родоразрешены в КОКПЦ в 2021 году, в том числе путем операции КС – 2640 женщин, что составляет 36%.

Все пациентки были распределены на 10 групп согласно классификации Майкла Робсона.

В каждой группе рассчитаны:

- количество пациенток в группе;
- количество КС в группе;
- размер группы (%) – рассчитывается как отношение количества женщин в группе к общему количеству родоразрешенных женщин, умноженное на 100;

– частота КС в группе (%) – отношение количества КС в группе к общему количеству женщин в группе, умноженное на 100;

– абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%) – отношение количества КС в группе к общему количеству родоразрешенных женщин, умноженное на 100;

– относительный вклад группы в общую частоту КС (%) – отношение количества КС в каждой группе к общему количеству КС в учреждении, умноженное на 100.

#### Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлено распределение всех родивших женщин в 2021 году в КОГБУЗ «КОКПЦ» по группам согласно классификации Майкла Робсона. В соответствии с принципом данной классификации каждая пациентка отнесена только в одну определенную группу. Для статистического анализа использовали приложение MS Excel.

Таблица 2

Распределение пациенток по группам согласно классификации М. Робсона

№ группы	Количество КС в группе	Количество пациенток в группе	Размер группы (%)	Частота КС в группе (%)	Абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%)	Относительный вклад группы в общую частоту КС (%)
1	325	1652	22,5	19,7	4,4	12,3
2	399	743	10,1	53,7	5,4	15,1
3	67	2253	30,7	3,0	0,9	2,5
4	194	776	10,6	25,0	2,6	7,3
5	1057	1083	14,8	97,6	14,4	40,0
6	117	122	1,7	95,9	1,6	4,4
7	85	96	1,3	88,5	1,2	3,2
8	109	127	1,7	85,8	1,5	4,1
9	30	30	0,4	100	0,4	1,1
10	257	448	6,1	57,4	3,5	9,7

Анализ пациенток группы 5 позволил установить, что повторнородящие пациентки с рубцом на матке, с гестационным сроком более 37 недель, с головным предлежанием плода, одноплодной беременностью вносят существенный вклад в частоту проведения операции КС (14,4%). Частота операции КС относительно размера группы большая (97,6%). Это прежде всего связано с тем, что у пациенток с рубцом на матке отсутствует настрой на роды через естественные родовые пути, а врачи женских консультаций настраивают таких пациенток только на роды путем КС. При поиске путей снижения частоты КС в данной группе женщин необходимо изначально мотивировать пациенток с рубцом на матке и, с учетом акушерско-гинекологического анамнеза, проводить роды *per vias naturalis*, тем более с наличием у пациентки в анамнезе родов через естественные родовые пути после КС.

Первородящие женщины, с гестационным сроком более 37 недель, с головным предлежанием плода, одноплодной беременностью, индуцированными родами или плановым КС составляют 2-ю группу согласно классификации Майкла Робсона. Частота операции КС относительно всех родов – 5,4%. Частота операции КС относительно размера группы – 53,7%.

Это объясняется тем, что в КОКПЦ происходит родоразрешение женщин группы высокого риска: с наличием экстрагенитальной патологии, осложнений беременности, патологией плаценты, задержкой рос-

та плода, юных первородящих. Резервом снижения частоты КС в данной группе могут быть: предгравидарная подготовка, ведение беременности, преиндукция и индукция родов согласно современным клиническим рекомендациям.

В группе 1 (первородящие пациентки с одноплодной беременностью, с гестационным сроком более 37 недель, головным предлежанием плода, спонтанным началом родовой деятельности) – частота операции КС относительно всех родов составила 4,4%. Однако частота КС относительно размера группы составила 19,7%. В этой группе показаниями к проведению КС чаще всего служили начавшаяся асфиксия плода, аномалии родовой деятельности, патология плаценты, клиническое несоответствие размеров таза и головки плода.

Следующей группой по частоте КС относительно всех родов является группа 10. Это пациентки с гестационным сроком менее 36 недель, с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода (в том числе женщины с наличием рубца на матке). Частота операции КС относительно всех родов – 3,5%, а относительно размера группы – 57,4%. Известно, что преждевременные роды являются проблемой всего мирового сообщества акушеров и неонатологов. Основными задачами в этой категории являются проведение предгравидарной подготовки супружеской пары, оценка перинатальных факторов риска, рациональное ведение беременности, что должно привести

к снижению материнской перинатальной заболеваемости и смертности.

В группе 4 представлены повторнородящие пациентки, без рубца на матке, с гестационным сроком более 37 недель, одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, проведенными индуцированными родами или плановым КС. Частота операции КС относительно всех родов – 2,6%, а относительно размера группы – 25,0%. Показатели в этой группе связаны с госпитализацией в КОКПЦ пациенток высокой группы риска, в том числе с наличием тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

Первородящие пациентки, с одноплодной беременностью, тазовым предлежанием (группа 6 согласно классификации Майкла Робсона) являются группой резерва для снижения частоты родоразрешения путем КС. Как изложено в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2022 года «Тазовое предлежание плода», при тазовом предлежании плода рекомендовано проводить наружный поворот плода на головку при отсутствии противопоказаний к естественным родам [9].

Пациентки с многоплодной беременностью, в том числе с наличием рубца на матке, составляют 8-ю группу по классификации Майкла Робсона. Частота операции КС относительно всех родов – 1,5%, а относительно размера группы – 85,8%. Это группа очень высокого риска, большая часть из них родоразрешена путем КС согласно современным клиническим рекомендациям.

Повторнородящие пациентки, с тазовым предлежанием плода, с одноплодной беременностью (в том числе с наличием рубца на матке), входят в группу 7. Частота операции КС относительно всех родов – 1,2%, а относительно размера группы – 88,5%. Высокий процент родоразрешения путем КС в данных группах обусловлен современными клиническими рекомендациями и протоколами.

В группе 3 представлены пациентки повторнородящие, с одноплодной беременностью, спонтанными родами, без рубца на матке, с гестационным сроком более 37 недель, головным предлежанием плода. Частота операции КС относительно всех родов – 0,9%, а относительно размера группы – 3,0%. Это является следствием соблюдения клинических рекомендаций по акушерству и гинекологии, на основании которых работают родовспомогательные учреждения (женские консультации, родильные стационары).

В группу 9 вошли пациентки с одноплодной беременностью при поперечном или косом положении плода (в том числе женщины с наличием рубца на матке), которые в 100% случаев родоразрешены путем КС, что связано с абсолютными показаниями для данной операции.

### Заключение

Анализ родов, проведенных за 2021 год в КОКПЦ, позволил выявить группы, которые являются основными для снижения числа операций КС. Это прежде всего 1, 2, 3, 4-я группы – перво- или повторнородящие, с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, со сроком беременности более 37 недель, спонтанным или индуцированным началом родов.

Определены резервы для снижения абдоминального родоразрешения, в том числе рациональная, согласно современным клиническим рекомендациям, прегравидарная подготовка женщин к беременности

и родам, оценка перинатальных факторов риска, индивидуальный подход к преиндукции и индукции родов, бережное ведение родов, мотивация пациентки с рубцом на матке к родам через естественные родовые пути с учетом противопоказаний и анамнеза.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература/References

1. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. 2021 год. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. [Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva secheniya. 2021 god. Clinical recommendations. (In Russ.)]
2. Радзинский В.Е., Князев С.А. Сократить долю кесаревых сечений. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 3. С. 10–21. [Radzinsky V.E., Knyazev S.A. To reduce the proportion of caesarean sections. WHO's urgent recommendations on reducing the proportion of caesarean sections. Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak. 2015; 3: 10–21. (In Russ.)]
3. Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Костенко Т.И., Складановская Т.В., Свиридова Н.И., Бабаева Л.К. Применение классификации Робсона для поиска путей снижения частоты операций кесарева сечения // Вестник ВолГМУ. 2020. № 2 (74). С 87–90. [Tkachenko L.V., Verovskaya T.A., Kostenko T.I., Skladanovskaya T.V., Sviridova N.I., Babaeva L.K. Application of the Robson classification to find ways to reduce the frequency of cesarean section operations. Vestnik VolSMU. 2020; 2 (74): 87–90. (In Russ.)]
4. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 февраля 2019 года № 15-4/и/2-1286 «О направлении рекомендаций по внедрению и использованию классификации операции кесарева сечения М. Робсона». [Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 19, 2019 No. 15-4/i/2-1286 «O napravlenii rekomendatsii po vnedreniyu i ispol'zovaniyu klassifikatsii operatsii kesareva secheniya M. Robsona». (In Russ.)]
5. Robson M. Classification of caesarean sections. *Fetal Maternal Med. Rev.* 2001; 12: 23–39.
6. Robson M. The Ten Group Classification System (TGCS) – a common starting point for more detailed analysis. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 122 (5): 701.
7. Гурьев Д.Л., Охапкин М.Б., Гурьева М.С. и др. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 8–13. [Gur'ev D.L., Ohapkin M.B., Gur'eva M.S. et al. Reducing the frequency of cesarean section and perinatal losses in a level 3A hospital using the Robson classification. *Doktor.Ru.* 2019; 4 (159): 8–13. (In Russ.)]
8. Мирошников А.Е., Жаркин Н.А. Акушерский аудит на основе 10-групповой классификации М. Робсона // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. № 5 (1). С. 45–48. [Miroshnikov A.E., Zharkin N.A. Obstetric audit based on the 10-group classification of M. Robson. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2018. № 5 (1). S. 45–48. (In Russ.)]
9. Тазовое предлежание плода. 2022 год. Клинические рекомендации МЗ Российской Федерации. [Tazovoe predlezhanie ploda. 2022 god. Clinical recommendations. (In Russ.)]

## ДИНАМИКА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КОЛОТО-РЕЗАНЫХ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА

<sup>1</sup>Масляков В.В., <sup>3</sup>Павлова О.Н., <sup>2</sup>Доржиев П.С., <sup>1</sup>Сидельников С.А., <sup>2</sup>Урядов С.Е., <sup>1</sup>Капралов С.В., <sup>2</sup>Санбаев А.К.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: maslyakov@inbox.ru

<sup>2</sup>Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия (410003, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет», Самара, Россия (443086, г. Самара, Московское шоссе, 34)

**Цель исследования:** изучить динамику матричных металлопротеиназ сыворотки крови в ближайшем послеоперационном периоде при колото-резаных ранениях сердца. В работе представлен анализ течения ближайшего послеоперационного периода 86 пациентов, оперированных по поводу колото-резаных ранений сердца. С учетом того, что на прогноз исхода травмы при данном ранении большое влияние оказывает время, прошедшее от момента получения ранения, все раненые были разделены на две группы, в группу А вошли 54 (62,8%) раненых, время от получения ранения до выполнения оперативного лечения составило не более 30 мин., и группу Б – 32 (37,2%) раненых, время от момента ранения до начала оперативного лечения составило более 30 мин. В процессе исследования осуществлялось определение уровня ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матричных металлопротеиназ-1, -2, -3, -7, -8, -9 (MMPs-1, -2, -3, -7, -8, -9) в сыворотке крови. Исследования проводились на 1–3, 5–7, 10–15, 17–19-е послеоперационные сутки. Для сравнения аналогичные показатели исследовались у 15 относительно здоровых лиц обоего пола того же возраста (группа сравнения), забор крови в этой группе проводился однократно. В результате проведенного исследования установлено, что колото-резаные ранения сердца приводят к изменениям в показателях матричных металлопротеиназ сыворотки крови в ближайшем послеоперационном периоде. Выраженность изменений и сроки восстановления показателей зависят от тяжести состояния и времени, прошедшего от момента получения ранения до начала выполнения хирургического лечения.

**Ключевые слова:** колото-резаные ранения сердца, ближайший послеоперационный период, матричные металлопротеиназы сыворотки крови.

## DYNAMICS OF SERUM MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD IN STAB WOUNDS OF THE HEART

<sup>1</sup>Maslyakov V.V., <sup>3</sup>Pavlova O.N., <sup>2</sup>Dorzhiyev P.S., <sup>1</sup>Sidel'nikov S.A., <sup>2</sup>Uryadov S.E., <sup>1</sup>Kapralov S.V., <sup>2</sup>Sanbaev A.K.

<sup>1</sup>Saratov State University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, Bolshaya Kazach'ya St., 112), e-mail: maslyakov@inbox.ru

<sup>2</sup>Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russia (410003, Saratov, Verkhniy Rynok St., 10)

<sup>3</sup>Samara State University, Samara, Russia (443086, Samara, Moskovskoe shosse, 34)

**The objective of the research is to study the dynamics of serum matrix metalloproteinases in the immediate postoperative period in stab wounds of the heart. The paper presents analysis of the course of the immediate postoperative period in 86 patients operated on for stab wounds of the heart. Taking into account the fact that the outcome of the injury is greatly influenced by the time that has elapsed since the injury was inflicted, all the wounded were divided into two groups. Group A included 54 (62,8%) of the wounded; the time from injury to surgical treatment took no more than 30 minutes. In group B there were 32 (37,2%) wounded, the time from the moment of injury to surgical treatment was more than 30 minutes. The level of the inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), matrix metalloproteinases -1, -2, -3, -7, -8, -9 (MMPs-1, -2, -3, -7, -8, -9) in the blood serum was determined. The study was conducted on the 1–3, 5–7, 10–15, 17–19 postoperative days. For comparison, similar indicators were taken from 15 relatively healthy individuals of both sexes of the same age (comparison group). Blood sampling in this group was carried out once. It has been found that stab wounds of the heart lead to changes in the indicators of serum matrix metalloproteinases in the immediate postoperative period. The severity of the changes and the recovery time depend on the severity of the condition and the time elapsed from the moment of injury to the beginning of surgical treatment.**

**Keywords:** stab wounds of the heart, the immediate postoperative period, matrix metalloproteinases of blood serum.

### Введение

Колото-резаные ранения сердца как проблема неотложной хирургии на сегодняшний день оста-

ется актуальной. Согласно представленным в литературе данным, ранения сердца встречаются в 10–19,5% [1, 2], а летальность при ранениях серд-

ца продолжает оставаться высокой и составляет от 8,2 до 42% [3, 4]. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные вопросу изучения прогнозирования течения ближайшего послеоперационного периода при ранениях сердца, остается множество нерешенных вопросов. В последнее время в научной литературе отводится большое значение исследованиям металлопротеиназ при различных патологиях [5]. Однако исследования, посвященные изучению металлопротеиназ при ранениях сердца в качестве прогностического критерия, отсутствуют.

Цель: изучить динамику матричных металлопротеиназ сыворотки крови в ближайшем послеоперационном периоде при колото-резаных ранениях сердца.

### Материал и методы

В работе представлен анализ течения ближайшего послеоперационного периода 86 пациентов, оперированных по поводу колото-резаных ранений сердца с 2010 по 2021 гг. в больнице скорой медицинской помощи г. Энгельса. Из общего количества пациентов 76 (88,3%) были лицами мужского пола, а 10 (11,6%) – женского. Среди причин ранений преобладал криминальный характер – 65 (75,5%) случаев, в 15 (17,4%) причиной ранения стали суицидальные попытки, еще в 6 (6,9%) причину ранения установить не удалось вследствие крайне тяжелого состояния больных. При поступлении геморрагический шок различной степени тяжести констатирован у 75 (87,2%) пациентов, из них шок I степени констатирован у 15 (20%) человек; II степени – 30 (40%) пострадавших; у 25 (33,3%) пациентов отмечен шок III степени, и 5 (6,6%) поступивших находились в состоянии шока IV степени. Проникающие ранения зарегистрированы в 78 (90,6%), сквозные ранения отмечены в 5 (5,8%). Изолированные ранения наблюдались в 23 (26,7%), в остальных 63 (73,2%) зарегистрированы повреждения других органов. При этом отмечено ранение легкого в 52 (85,7%), перелом ребер в 4 (6,3%), ранение грудного отдела пищевода – 3 (4,7%), ранение нижней полой вены в 2 (3,1%) и ранение диафрагмы и печени в 1 (1,5%) наблюдениях. Необходимо отметить, что у всех пациентов раны перикарда были не более 3 см. В полости перикарда было обнаружено от 300 до 700 мл крови. У большинства пациентов рана сердца была закрыта сгустками, лишь у 18 (20,9%) пациентов кровотечение продолжалось. Помимо гемоперикарда, у 75 (87,2%) пациентов выявлен гемоторакс. При этом у 58 (77,3%) пациентов его объем составил 500 мл, у 14 (18,6%) пациентов около 1 литра и у 3 (4%) выявлен тотальный гемоторакс. Из общего количества пациентов в подавляющем большинстве наблюдений рана располагалась в прекардиальной области (в том числе у 7 человек справа от грудины) и лишь у одного – в эпигастрии. Все пациенты оперированы сразу же при поступлении, у 84 пациентов выполняли переднебоковую торакотомию, у одного срединную торакотомию, еще у одного – лапаротомию. Узловыми швами рана сердца была ушита 96,7% пациентам, П-образными швами – 2,9% больных, обвивным швом – 0,3% пациентов. Всем пациентам перикард ушит отдельными наводящими швами, плевральная полость дренирована во II и VII межреберьях. Всем пациентам с целью ограничения и устранения зоны ишемии миокарда, восстановления обменных про-

цессов сердечной мышцы, нормализации ритма и эклектической проводимости в послеоперационном периоде осуществляли терапию, применяемую при острых нарушениях коронарного кровообращения: широкое применение прямых антикоагулянтов, нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дезагрегантов, антигипоксантов. С целью предупреждения развития гнойно-септических осложнений применялись антибиотики широкого спектра действия.

С учетом того, что на прогноз исхода травмы при данном ранении большое влияние оказывает время, прошедшее от момента получения ранения, все раненые были разделены на две группы. В группу А вошли 54 (62,8%) раненых (время от получения ранения до выполнения оперативного лечения составило не более 30 мин.), в группу Б вошли 32 (37,2%) раненых (время от момента ранения до начала оперативного лечения составило более 30 мин.).

Тяжесть травмы определяли ретроспективно по шкале «ВПХ-II» [6], выделяя четыре степени тяжести. Значения тяжести повреждений составили: 1 – для легкой, 2 – средней, 3 – тяжелой и 4 – крайне тяжелой травмы. Оценка тяжести состояния раненых при поступлении в лечебное учреждение по шкале «ВПХ-СП» [6] у пациентов производилась ретроспективно, на основании истории болезни.

В процессе исследования осуществлялось определение уровня ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матричных металлопротеиназ-1, -2, -3, -7, -8, -9 (MMPs-1, -2, -3, -7, -8, -9) в сыворотке крови. Уровень TIMP-1 определялся иммуноферментным методом с применением реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Данный метод определяет количественное содержание вещества в биологическом субстрате, в данном случае – в плазме крови, при помощи соединения этого вещества с антителами. Количественное определение MMPs в сыворотке крови проводилось с использованием сывороток Human/Mouse/Rat (total) фирмы Quantikine®, R&D Systems, которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Согласно инструкции, для измерений использовался автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы Bio-Tek Instruments, Inc. производства США, предназначенный для микропланшетов. Исследования проводились на 1–3, 5–7, 10–15, 17–19-е послеоперационные сутки. Для сравнения, аналогичные показатели исследовались у 15 относительно здоровых лиц обоего пола того же возраста (группа сравнения), забор крови в этой группе проводился однократно.

С целью проведения математической обработки результаты, которые были получены в ходе проведенного исследования, вносились в электронную базу данных. Данная база представляла собой картотеку в виде таблицы в формате Excel. После занесения данных в базу анализ результатов проводился с использованием метода описательной статистики. В качестве критерия использовался критерий согласия  $\chi^2$ . Статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$ . Для установления корреляционных связей был использован непараметрический критерий Спирмена ( $r$ ), интерпретация коэффициента корреляции производится исходя из уровня силы связи:  $r > 0,01–0,29$  – слабая положительная связь,  $r > 0,30–0,69$  – умеренная положительная связь,  $r > 0,70–1,00$  – сильная положительная связь.



**Результаты исследования**

В момент поступления определялась тяжесть состояния по шкале «ВПХ-П»: 1 – у 34 (39,5%) человек; 2 – у 21 (24,4%) пациентов; 3 – у 26 (30,2%) и 4 – у 5 (5,8%) человек, что оказывало влияние на течение ближайшего периода. Из них в группе А 1 – у 34 (39,5%) человек; 2 – у 12 (13,9%) пациентов; 3 – у 8 (9,3%) и 4 – 0 человек, в группе Б соответственно: А 1 – 0 человек; 2 – у 9 (10,5%) пациентов; 3 – у 18 (20,9%) и 4 – 5 (5,8%) человек.

Как показывает проведенное исследование, показатель ТИМР-1 в группе здоровых доноров составил 345 [312; 365] нг/мл, MMPs-1 – 0,6 [0,2; 0,9] нг/мл, MMPs-2 – 252 [247; 267] нг/мл, MMPs-3 – 11,3 [9,7; 12,6] нг/мл, MMPs-7 – 3,5 [2,8; 4,3] нг/мл, MMPs-8 – 15,4 [13,7; 17,4] нг/мл, MMPs-9 – 394 [380; 406] нг/мл.

Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния в момент поступления в группе А представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния в момент поступления в группе А**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П», в баллах		
	1 (n = 34)	2 (n = 12)	3 (n = 8)
ТИМР-1	346 [314; 367] (r = 0,12)	331 [311; 363]* (r = 0,62)	311 [254; 321]* (r = 0,78)
MMPs-1	0,5 [0,1; 0,7] (r = 0,13)	0,8 [0,51; 10,2]* (r = 0,65)	0,12 [0,8; 0,17]* (r = 0,84)
MMPs-2	253 [248; 257] (r = 0,11)	268 [255; 273]* (r = 0,76)	276 [263; 285]* (r = 0,76)
MMPs-3	12,7 [10,9; 14,7] (r = 0,8)	15,4 [13,7; 16,8]* (r = 0,82)	16,6 [14,3; 17,5]* (r = 0,87)
MMPs-7	3,8 [2,9; 4,7] (r = 0,15)	4,8 [3,4; 6,2]* (r = 0,76)	5,1 [4,5; 5,7]* (r = 0,87)
MMPs-8	15,7 [13,7; 17,8] (r = 0,13)	17,4 [15,5; 19,7]* (r = 0,85)	19,3 [17,5; 21,3]* (r = 0,69)
MMPs-9	396 [383; 408] (r = 0,12)	413 [393; 426]* (r = 0,75)	425 [412; 437]* (r = 0,76)

Примечание: здесь и далее \* – уровень статической значимости  $p < 0,05$ , по сравнению с данными здоровых доноров.

На основании данных, представленных в таблице 1, видно, что в момент поступления пациентов с ранением сердца из группы А изменения анализируемых показателей зависели от состояния. Так, в том случае, если тяжесть состояния соответствовала 1 баллу, все анализируемые показатели практически не отличались от данных, полученных в группе сравнения от здоровых доноров. При утяжелении состояния, когда тяжесть состояния расценивалась в 2 балла, было выявлено снижение количества ТИМР-1 в сыворотке крови, что приводило к увеличению показателей MMPs.

В группе пациентов, тяжесть которых в момент поступления оценивалась в 3 балла, количество ТИМР-1 в сыворотке крови по сравнению как с данными, полученными в группе здоровых доноров, так и в группе пациентов, тяжесть которых в момент поступления расценивалась в 2 балла. Снижение количества ТИМР-1 закономерно приводило к увеличению MMPs.

Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния в момент поступления в группе Б представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния в момент поступления в группе Б**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П» в баллах		
	2 (n = 9)	3 (n = 18)	4 (n = 5)
ТИМР-1	213 [174; 237]* (r = 0,72)	189 [176; 189]* (r = 0,78)	131 [124; 128]* (r = 0,87)
MMPs-1	0,8 [0,6; 1,2]* (r = 0,73)	1,2 [0,9; 1,7]* (r = 0,75)	1,8 [1,1; 2,1]* (r = 0,88)
MMPs-2	342 [321; 357]* (r = 0,81)	436 [425; 464]* (r = 0,86)	478 [443; 493]* (r = 0,87)
MMPs-3	13,9 [12,6; 14,8]* (r = 0,88)	17,7 [14,7; 20,3]* (r = 0,88)	21,2 [19,3; 23,4]* (r = 0,89)
MMPs-7	5,4 [4,9; 6,1]* (r = 0,95)	8,2 [7,4; 10,2]* (r = 0,79)	11,2 [9,7; 12,4]* (r = 0,85)
MMPs-8	17,4 [16,3; 19,1]* (r = 0,93)	21,5 [19,5; 23,1]* (r = 0,85)	25,2 [23,6; 27,8]* (r = 0,88)
MMPs-9	446 [381; 473]* (r = 0,92)	483 [423; 516]* (r = 0,78)	525 [482; 539]* (r = 0,89)

На основании данных, представленных в таблице 2, видно, что у пациентов группы Б в момент поступления в лечебное учреждение, вне зависимости от тяжести состояния, отмечается статистически достоверное снижение количества ТИМР-1 в сыворотке крови, что закономерно приводило к увеличению количества MMPs. При этом отмечается прямая зависимость между тяжестью состояния и изменениями исследуемых показателей.

В дальнейшем, при исследовании анализируемых показателей на 1–3-е послеоперационные сутки,

установлено, что в группе А у всех оперированных пациентов, независимо от тяжести состояния, происходило статистически достоверное снижение количества ТИМР-1 в сыворотке крови и, как ответная реакция, увеличение количества MMPs. Однако следует отметить, что данные изменения были неравномерны, наиболее они были выражены в группе пациентов, состояние которых в момент поступления оценивалось в 4 балла, наименее – у пациентов, состояние которых в момент поступления было расценено в 1 балл. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния на 1–3-е послеоперационные сутки в группе А**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П» в баллах		
	1 (n = 34)	2 (n = 12)	3 (n = 8)
ТИМР-1	216 [208; 227]* (r = 0,72)	208 [187; 213]* (r = 0,82)	187 [174; 195]* (r = 0,88)
MMPs-1	0,9 [0,6; 1,4]* (r = 0,83)	2,5 [1,9; 2,9]* (r = 0,75)	2,9 [2,1; 3,4]* (r = 0,87)
MMPs-2	312 [268; 337]* (r = 0,91)	369 [345; 378]* (r = 0,78)	391 [383; 415]* (r = 0,78)
MMPs-3	19,6 [18,3; 21,4]* (r = 0,78)	21,6 [19,7; 23,8]* (r = 0,86)	27,1 [25,3; 31,2]* (r = 0,89)
MMPs-7	5,5 [4,9; 6,8]* (r = 0,85)	6,3 [5,6; 6,8]* (r = 0,79)	6,9 [5,8; 7,6]* (r = 0,87)
MMPs-8	18,4 [16,5; 21,1]* (r = 0,93)	21,1 [19,7; 22,4]* (r = 0,88)	23,4 [21,4; 26,8]* (r = 0,79)
MMPs-9	531 [486; 568]* (r = 0,82)	575 [497; 623]* (r = 0,78)	583 [517; 607]* (r = 0,78)

Подобная тенденция была отмечена и у пациентов группы Б, однако изменения данных показателей были более выражены, чем у пациентов группы А. При этом 5 (5,8%) пациентов, состояние которых было расценено в 4 балла, погибли

в ближайшие часы от момента поступления от геморрагического шока. Вследствие этого они были из исследования. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния на 1–3-е послеоперационные сутки в группе Б**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П» в баллах	
	2 (n = 9)	3 (n = 18)
ТИМР-1	203 [167; 209]* (r = 0,76)	175 [161; 183]* (r = 0,79)
MMPs-1	2,5 [1,8; 3,5]* (r = 0,78)	2,9 [1,9; 3,6]* (r = 0,85)
MMPs-2	352 [347; 384]* (r = 0,87)	463 [447; 488]* (r = 0,85)
MMPs-3	16,2 [14,2; 19,3]* (r = 0,91)	19,4 [17,5; 23,5]* (r = 0,86)
MMPs-7	7,2 [5,3; 9,4]* (r = 0,92)	9,5 [8,3; 12,2]* (r = 0,85)
MMPs-8	19,6 [17,5; 22,7]* (r = 0,86)	23,6 [21,4; 25,8]* (r = 0,88)
MMPs-9	457 [421; 487]* (r = 0,86)	512 [473; 533]* (r = 0,84)

При исследовании анализируемых показателей в динамике было установлено, что на 5–7-е послеоперационные сутки существенной динамики в анализируемых группах, в группе Б получено не было, они достоверно не отличались от данных, полученных на 1–3-е послеоперационные сутки. В то же время в группе А происходило увеличение ТИМР-1 в сыворот-

ке крови, что производило к снижению MMPs. При этом следует отметить следующий факт, что изменения данных показателей происходило неравномерно и зависело от тяжести состояния в момент поступления. Так, в группе, тяжесть состояния пациентов в которой в момент поступления было расценено в 1 балл, все анализируемые показатели стали соответствовать дан-

ным, полученным в группе сравнения, в остальных были выявлены изменения, но они не соответствовали данным, полученным в группе сравнения (таблица 5).

При исследовании данных показателей в динамике было установлено, что на 10–15-е послеоперационные сутки в группе А происходит полное

восстановление всех анализируемых показателей у всех пациентов. В группе Б происходит увеличение ТИМР-1 и, как следствие, снижение количества MMPs в сыворотке крови, но они не достигали нормальных величин, которые были зарегистрированы в группе сравнения (таблица 6).

Таблица 5

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния на 5–7-е послеоперационные сутки в группе А**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П» в баллах		
	1 (n = 34)	2 (n = 12)	3 (n = 8)
ТИМР-1	347 [318; 377] (r = 0,12)	218 [195; 224]* (r = 0,86)	191 [184; 198]* (r = 0,89)
MMPs-1	0,8 [0,6; 0,12] (r = 0,13)	1,3 [0,9; 1,9]* (r = 0,76)	1,9 [1,7; 2,8]* (r = 0,87)
MMPs-2	258 [242; 276] (r = 0,11)	342 [331; 362]* (r = 0,75)	354 [333; 395]* (r = 0,78)
MMPs-3	12,4 [10,3; 14,6] (r = 0,18)	19,2 [18,3; 22,2]* (r = 0,87)	21,4 [22,3; 26,1]* (r = 0,89)
MMPs-7	3,7 [3,1; 4,2] (r = 0,15)	5,1 [4,8; 5,7]* (r = 0,77)	6,1 [5,4; 6,6]* (r = 0,87)
MMPs-8	14,6 [12,8; 17,4] (r = 0,13)	18,4 [17,5; 19,5]* (r = 0,87)	20,1 [18,7; 22,3]* (r = 0,79)
MMPs-9	391 [382; 432] (r = 0,12)	435 [427; 483]* (r = 0,79)	481 [457; 512]* (r = 0,78)

Таблица 6

**Результаты исследования показателей ТИМР-1 и MMPs у пациентов с ранением сердца в зависимости от тяжести состояния на 10–15-е послеоперационные сутки в группе Б**

Анализируемые показатели, нг/мл	Результаты в группах в зависимости от тяжести по шкале «ВПХ-П» в баллах	
	2 (n = 9)	3 (n = 18)
ТИМР-1	295 [284; 319]* (r = 0,78)	265 [261; 287]* (r = 0,83)
MMPs-1	1,2 [0,8; 1,7]* (r = 0,79)	1,8 [1,2; 2,3]* (r = 0,88)
MMPs-2	281 [257; 294]* (r = 0,89)	321 [287; 362]* (r = 0,88)
MMPs-3	12,5 [11,7; 13,5]* (r = 0,91)	13,6 [12,3; 14,7]* (r = 0,88)
MMPs-7	4,8 [3,8; 5,6]* (r = 0,88)	5,2 [6,4; 6,8]* (r = 0,85)
MMPs-8	16,3 [15,5; 18,3]* (r = 0,88)	17,7 [16,4; 18,7]* (r = 0,88)
MMPs-9	417 [391; 425]* (r = 0,88)	487 [435; 513]* (r = 0,89)

При исследовании данных показателей на 17–19-е послеоперационные сутки было установлено, что все показатели, как в группе А, так и в группе Б, восстановились и соответствовали данным группы сравнения.

### Обсуждение

Как показывает проведенное исследование, показатели ТИМР-1 и MMPs сыворотки крови у пациентов с колото-резаными ранениями сердца в ближайшем послеоперационном периоде изменяются и зависят от нескольких факторов. Первый фактор – состояние пострадавшего в момент поступления. Чем сильнее тяжесть травмы, тем более выражены изменения данных показателей и дольше период их восстановления. Второй фактор – время, прошедшее от момента получения ранения до начала выполнения хирургического лечения. Как было установлено, чем больше времени

проходит от момента ранения, тем дольше восстанавливаются ТИМР-1 и MMPs сыворотки крови. При сопоставлении лабораторных и клинических данных было выявлено, что изменения данных показателей косвенно можно связать с течением послеоперационного периода. Как показывают наши исследования, осложнения в ближайшем послеоперационном периоде развились у 31 (36,0%) пациента, при этом наибольшее число осложнений в группе Б – 24 (27,9%), тогда как в группе А – 7 (8,1%) случаев (r = 0,95; p < 0,05). Именно в группе Б были выявлены наиболее выраженные изменения ТИМР-1 и MMPs сыворотки крови. Безусловно, нельзя заявлять, что выявленные осложнения напрямую связаны и обусловлены только изменениями данных показателей, но это вносит определенный вклад в развитие осложнений у таких пациентов, что предопределяет необходимость дальнейших научно-практических изысканий.

**Заключение**

Колото-резаные ранения сердца приводят к изменениям показателей матричных металлопротеиназ сыворотки крови в ближайшем послеоперационном периоде, выраженность изменений и сроки восстановления которых зависят от тяжести состояния и времени, прошедшего от момента получения ранения до начала выполнения хирургического лечения.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Этика. В исследовании использованы данные пациентов в соответствии с подписанным информированным согласием.*

**Литература/References**

1. Масляков В.В., Крюков Е.В., Барсуков В.Г. и др. Основные клинические симптомы при ранениях сердца // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2019. № 1. С. 58–62 [Maslyakov V.V., Kryukov E.V., Barsukov V.G et. al. The main clinical symptoms in heart injuries. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019; 1: 58–62. (In Russ.)]

2. Радченко Ю.А. Сложные ситуации в экстренной торакальной хирургии: ранение сердца // Московский хирургический журнал. 2018. № 3 (61). С. 43. [Radchenko Ju.A. Complex situations in emergency thoracic surgery: heart injury. *Moscow Surgical Journal*. 2018; 3 (61): 43. (In Russ.)]

3. Волков В.Е., Волков С.В. Ранения сердца: состояние, проблемы и перспективы // Acta Medica Eurasica. 2017. № 1. С. 17–21 [Volkov V.E., Volkov S.V. Heart wounds: state of the problem and prospects. *Acta Medica Eurasica*. 2017; 1: 17–21. (In Russ.)]

4. Фомин В.Н., Фомина Р.В. Успешное лечение ранения сердца в условиях центральной районной больницы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174. № 6. С. 89–90 [Fomin V.N., Fomina R.V. Successful treatment of heart injury in the conditions of the central district hospital. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015; 174 (6): 89–90. (In Russ.)]

5. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019. № 2. С. 3–16. [Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Ju. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019; 2: 3–16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>

6. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю. Обьективная оценка тяжести травм // Клиническая медицина и патофизиология. 1996. № 1. С. 24–37. [Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Suprun T.Yu. Ob'ektivnaya otsenka tyazhesti travm. *Klinicheskaya meditsina i patofiziologiya*. 1996; 1: 24–37. (In Russ.)]

УДК616-001.47-089:616.379-008.64:612.017.1

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-18-23

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Нузова О.Б., <sup>1</sup>Стадников А.А., <sup>2</sup>Студеникин А.В., <sup>1</sup>Смолягин А.И.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург, Россия (460000, ул. Советская, 6), e-mail: nuzova\_27@mail.ru

<sup>2</sup>ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница, г. Оренбург, Россия (460018, ул. Аксакова, 23), e-mail: stydenikin18@list.ru

**Цель исследования – выявить особенности динамики показателей клеточного иммунитета при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом при различных методах местного лечения. В клинических исследованиях задействовано 100 больных с гнойными ранами нижних конечностей, локализованными на бедре, голени на фоне сахарного диабета, находившихся на лечении в хирургическом отделении ГАУЗ ГКБ им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга, хирургическом отделении ГБУЗ Оренбургской областной клинической больницы, у которых определяли показатели клеточного иммунитета при поступлении, на 7-й день и по окончании лечения. У пациентов основной группы в большинстве случаев заживление ран наблюдалось к 13 суткам, а у больных контрольной группы – к 18-му дню лечения. В результате проведенного лечения относительное количество CD3+лимфоцитов повысилось в большей степени у больных основной группы (на 25,1%), аналогичный показатель у пациентов контрольной группы увеличился на 16,8%. Аналогичную тенденцию наблюдали при анализе в динамике относительного количества CD4+лимфоцитов, CD8+лимфоцитов у больных всех групп. Так, относительное количество CD4+лимфоцитов увеличивалось на 39,3% у пациентов основной группы, в контрольной группе – на 24,9%. По окончании лечения у пациентов контрольной группы относительное количество CD8+лимфоцитов увеличилось на 27,7%, данный показатель повысился на 32% у больных основной группы. В результате проведенных исследований были определены особенности динамики показателей клеточного иммунитета при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом при различных методах местного лечения, которые коррелировали с клиническими и морфологическими данными. Показатели клеточного иммунитета могут быть использованы для оценки тяжести состояния больных с гнойными ранами на фоне сахарного диабета, эффективности их лечения.**

Ключевые слова: клеточный иммунитет, гнойные раны, сахарный диабет.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF CELLULAR IMMUNE INDICATORS IN PATIENTS WITH PURULENT WOUNDS ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS WITH VARIOUS LOCAL TREATMENT METHODS

<sup>1</sup>Nuzova O.B., <sup>1</sup>Stadnikov A.A., <sup>2</sup>Studenikin A.V., <sup>1</sup>Smolyagin A.I.

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: nuzova\_27@mail.ru

<sup>2</sup>Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia (460018, Orenburg, Aksakov St., 23), e-mail: stydenikin18@list.ru

The aim of the study was to identify the features of dynamics in cellular immunity in treating purulent wounds in patients with diabetes mellitus with various methods of local treatment. Clinical trials included 100 patients with purulent wounds of the lower extremities, localized on the thigh, lower leg against the background of diabetes mellitus, who were treated in the surgical department of the State Clinical Hospital named after N.I. Pirogov (Orenburg, Russia), in the surgical department of the State Budgetary Healthcare Institution of Orenburg Regional Clinical Hospital, which determined the indicators of cellular immunity upon admission, on the 7th day and at the end of treatment. In patients of the main group in most cases the wounds healed up by day 13, and in patients of the control group, by day 18 of treatment. As a result of the treatment, the relative number of CD3+ lymphocytes increased to a greater extent in patients of the main group by 25.1%, and the same indicator in patients of the control group increased by 16.8%. A similar trend was observed when analyzing the dynamics of the relative number of CD4+ lymphocytes, CD8+ lymphocytes in patients of all groups. Thus, the relative number of CD4+ lymphocytes increased by 39.3% in patients of the main group, in the control group by 24.9%. At the end of treatment in patients of the control group, the relative number of CD8+ lymphocytes increased by 27.7%, by 32% this figure increased in patients of the main group. As a result of the studies, the features of the dynamics of cellular immunity indicators were determined in the treatment of purulent wounds in patients with diabetes mellitus with various methods of local treatment, which correlated with clinical and morphological data. Indicators of cellular immunity can be used to assess the severity of the condition in patients with purulent wounds triggered by diabetes mellitus, the effectiveness of their treatment.

Keywords: cellular immunity, purulent wounds, diabetes mellitus.

### Введение

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости сахарным диабетом. В России сахарный диабетом страдают около 7,0–8,0% населения [1]. На фоне сахарного диабета наибольший удельный вес имеют гнойно-воспалительные процессы у хирургических пациентов в силу нарушения иммунитета [2].

Лечение больных с гнойными ранами на фоне сахарного диабета представляет собой сложную и актуальную задачу [3–5]. Большое значение в комплексном лечении гнойных ран играет местное лечение [6–9]. Доказано, что при сахарном диабете нарушается хемотаксис фагоцитов, приостанавливается контракция раны, нарушаются процессы синтеза коллагена, замедляется скорость заживления раны. Степень вторичного иммунодефицитного состояния имеет многофакторные особенности, обусловленные степенью тяжести сахарного диабета, выраженностью иммунной реакции на инфекцию [10].

Иммунные расстройства (регуляторно-функциональные или структурные) у хирургических больных определяют вероятность перехода локального инфекционно-воспалительного процесса в генерализованный, формирование ранней иммунной несостоятельности, развитие гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятный исход заболевания [11]. Исследования иммунологических показателей у больных сахарным диабетом с гнойными ранами иногда противоречивы [12]. Изучение иммунной системы у больных с гнойными ранами на фоне сахарного диабета имеет большое значение.

Цель исследования – выявить особенности динамики показателей клеточного иммунитета при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом при различных методах местного лечения.

### Материал и методы

Клинические исследования охватывали 100 больных с гнойными ранами нижних конечностей, локализованными на бедре, голени на фоне сахарного диабета, находившихся на лечении в хирургическом отделении ГАУЗ ГКБ им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга, хирургическом отделении ГБУЗ Оренбургской областной клинической больницы, у которых определяли показатели клеточного иммунитета при поступлении, на 7-й день и по окончании лечения. Морфологические исследования выполнены на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Иммунологические исследования были выполнены в проблемной лаборатории по изучению механизмов естественного иммунитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

У 50 пациентов основной группы в местном лечении ран применяли мелиацил и КВЧ-терапию аппаратом «Явь-1» с рабочей длиной волны 7,1 мм (частота 42194 ± 10 МГц). Контролем служили 50 аналогичных больных, у которых местное лечение гнойных ран включало использование только мелиацила. В Оренбургском государственном медицинском университете профессором Л.Е. Олифсоном и профессором Б.Г. Нузовым был разработан ранозаживляющий препарат – мелиацил (просяное масло).

Лечебное действие мелиацила обусловлено содержанием в нем рядом биологически активных веществ: свободные ненасыщенные жирные кислоты, токоферолы, каротиноиды, ксантофилы, стероидные соединения – мелиацин, эргостерин, ситостерин. Антибиотическое действие препарата обусловлено большим содержанием в нем свободных ненасыщенных жирных кислот [13]. Важную роль имеет

наличие в милиациле стероидного соединения – пентациклического тритерпеноида милиацина, который обладает анаболическим действием, является стабилизатором биологических мембран. Установлена также иммуноотропная активность милиацина [14].

Позитивным воздействием на течение раневого процесса обладают физиотерапевтические методы, в том числе КВЧ-терапия.

Из 100 пациентов 72 (72%) составляли женщины, мужчины – 28 (28%). Возраст пациентов колебался от 26 до 89 лет. Из 100 больных у 52 лечение гнойных ран проводилось открытым способом, у 48 выполнены пластические операции (аутодермопластика, наложение ранних вторичных швов).

Свободная кожная пластика выполнялась по Янович – Чайнскому – Девису и расщепленным перфорированным кожным лоскутом. 12 больным основной группы и 12 пациентам контрольной группы была выполнена аутодермопластика. 12 пациентам основной и 12 больным контрольной групп были наложены ранние вторичные швы.

В качестве критериев, определяющих возможность выполнения аутодермопластики и наложения ранних вторичных швов, использовали такие данные, как удовлетворительное общее состояние, нормализация температуры и состав периферической крови, исчезновение отека и гиперемии вокруг ран, их полное очищение от гнойно-некротических масс и наличие сочных, зернистых грануляций.

У пациентов обеих групп общее лечение включало коррекцию углеводного обмена, антиоксиданты, антибиотики, иммунокорригирующую и дезинтоксикационную терапию, витамины, дезагреганты, антисклеротические препараты, спазмолитики, препараты, улучшающие микроциркуляцию, симптоматическое лечение.

Всем больным основной и контрольных групп под общим обезболиванием или местной анестезией проводили хирургическую обработку гнойно-некротического очага в объеме, обеспечивающем радикальное удаление нежизнеспособных тканей. У пациентов основной группы в лечении гнойных ран применяли милиацил и КВЧ-терапию, а у больных контрольной группы – только милиацил. Оценка результатов лечения производилась на основании изучения общего состояния пациентов и данных местного течения процесса. У 26 больных основной и 26 пациентов контрольной групп, которым лечение ран проводилось открытым способом, выполнены морфологические исследования тканей ран (инцизивные биоптаты) при поступлении и на 7-й день консервативного лечения при согласии больных.

Под местной новокаиновой анестезией забор материала производился путем иссечения стерильным лезвием фрагмента из края и глубины ран. Иссеченные фрагменты тканей фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и 2,5%-ном растворе глутарового альдегида (рН 7,3). Полученные объекты были изучены на светооптическом уровне. Иммуный статус у больных определялся по параметрам клеточного иммунитета при поступлении, на 7-й день и по окончании лечения. Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) изучен в реакции иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (фирма «Сорбент», Москва). Фагоцитарная активность

нейтрофилов периферической крови определялась фагоцитарным числом и фагоцитарным показателем по отношению к тест-культуре *S. aureus* и с помощью теста восстановления нитросинего тетразола до диформаза (НСТ-тест). Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путем подсчета основных статистических характеристик: выборочной средней, ошибки средней арифметической (стандартной ошибки). Полученные данные оценивались с использованием программы «Статистика 6.1».

### Результаты и их обсуждение

У пациентов основной группы в большинстве случаев раны заживали к 13-м суткам, а у больных контрольной группы – к 18-му дню лечения. Улучшение общего состояния, уменьшение болей в области ран, нормализация температуры у больных основной группы наступали через  $4,2 \pm 0,6$  дня лечения, у пациентов контрольной группы – через  $5,6 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ). Милиацил и КВЧ-терапия также успешно использовались для подготовки гнойных ран к пластическим операциям. Осложнений при наложении ранних вторичных швов и аутодермопластики не наблюдалось. Сроки предоперационной подготовки у больных основной группы к аутодермопластике были достоверно меньше и равнялись  $6,4 \pm 0,2$  дня, в контрольной группе –  $8,2 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,01$ ). Продолжительность подготовки ран к наложению вторичных швов у больных, раны которых подвергались лечению милиацилом и КВЧ-терапией, составляла  $5,2 \pm 0,2$  дня; у пациентов, в лечении которых применяли милиацил, –  $7,4 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,01$ ).

Перед началом лечения гнойные раны характеризовались обширными некротическими изменениями, тяжелыми расстройствами кровообращения в виде отека и кровоизлияний. В воспалительном инфильтрате преобладающими клетками были нейтрофилы. На 7-е сутки лечения гнойных ран милиацилом у больных сахарным диабетом контрольной группы наблюдалось значительное снижение воспалительных процессов. На поверхности ран наблюдался регенерирующий эпителий, созревающая грануляционная ткань. Использование милиацила и КВЧ-терапии позитивно влияло на ход репаративных процессов в раневых дефектах. Определяли усиление лейкоцитарной и макрофагальной реакции, более активное образование малодифференцированной грануляционной соединительной ткани за счет интенсификации васкулогенеза, мобилизации малодифференцированных клеток. Было выявлено увеличение общего числа гемокapилляров. Воспалительный процесс при лечении гнойных ран у больных основной группы стихал раньше, а регенераторные процессы наступали быстрее и протекали более активно, чем у больных контрольной группы. При поступлении у всех больных определяли существенные изменения показателей клеточного иммунитета (таблицы 1, 2). Наблюдалось уменьшение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, их субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+), показателей системы врожденного иммунитета (фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, спонтанный НСТ-тест, стимулированный НСТ-тест).

Таблица 1

## Иммунологические показатели у больных основной группы

Показатели	(M±m)			
	До лечения	На 7-й день	По окончании лечения	Норма
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	8,04±0,64 <sup>Δ</sup> *	6,33±0,33	6,45±0,3	6,22±0,14
Лимфоциты (%)	19,91±0,62 <sup>Δ</sup> *	26,67±0,86 <sup>*</sup>	35,08±1,65	35,33±0,62
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	1,61±0,06 <sup>Δ</sup> *	1,69±0,08 <sup>*</sup>	2,26±0,03	2,20±0,07
CD3-клетки (%)	51,16±0,68 <sup>Δ</sup> *	58,42±1,53 <sup>*</sup>	64,0±1,35	62,61±0,74
CD3-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,84±0,04 <sup>Δ</sup> *	0,98±0,06 <sup>*</sup>	1,46±0,08	1,40±0,06
CD4-клетки (%)	32,08±1,05 <sup>Δ</sup> *	38,92±0,99 <sup>*</sup>	44,67±1,29 <sup>v</sup>	42,12±0,71
CD4-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,52±0,03 <sup>Δ</sup> *	0,66±0,03 <sup>*</sup>	1,01±0,01	0,92±0,04
CD8-клетки (%)	19,00±0,71 <sup>Δ</sup> *	21,75±0,79 <sup>*</sup>	25,08±0,92	24,24±0,43
CD8-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,31±0,03 <sup>Δ</sup> *	0,37±0,02 <sup>*</sup>	0,57±0,01	0,54±0,02
Фагоцитарный индекс (%)	48,3±1,53 <sup>Δ</sup> *	59,7±1,33	69,1±0,4 <sup>*</sup>	59,45±1,17
Фагоцитарное число	3,1±0,13 <sup>Δ</sup> *	5,2±0,34 <sup>*</sup>	7,3±0,16 <sup>*</sup>	3,67±0,08
Спонтанный НСТ	5,52±0,35 <sup>w#</sup>	6,5±0,33	7,0±0,28	7,2±0,8
Стимулированный НСТ	33,1±1,51 <sup>◊</sup>	35,6±2,18	42,5±1,5	42,3±3,8

Примечание: <sup>◊</sup> статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,001$ ); \* статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,01$ ); # статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,05$ ); Δ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,001$ ); w статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,01$ ); ◊ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,05$ ); • статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,001$ ); ⚡ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,01$ ); v статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

## Иммунологические показатели у больных контрольной группы (M±m)

Показатели	(M±m)			
	До лечения	На 7-й день	По окончании лечения	Норма
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	8,33±0,67 <sup>◊</sup> *	7,42±0,38 <sup>*</sup>	6,51±0,36	6,22±0,14
Лимфоциты (%)	19,69±0,4 <sup>Δ</sup> *	22,5±0,65 <sup>*</sup>	33,49±0,61	35,33±0,62
Лимфоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	1,64±0,04 <sup>Δ</sup> *	1,67±0,06 <sup>*</sup>	2,18±0,01	2,20±0,07
CD3-клетки (%)	52,92±0,8 <sup>Δ</sup> *	55,67±1,77 <sup>*</sup>	61,83±1,3	62,61±0,74
CD3-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,85±0,03 <sup>Δ</sup> *	0,93±0,05 <sup>*</sup>	1,36±0,11	1,40±0,05
CD4-клетки (%)	33,17±0,78 <sup>#Δ</sup> *	36,08±0,87 <sup>*</sup>	41,43±0,99	42,12±0,71
CD4-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,53±0,03 <sup>Δ</sup> *	0,60±0,03 <sup>*</sup>	0,9±0,04	0,92±0,04
CD8-клетки (%)	18,67±0,64 <sup>#Δ</sup> *	20,58±0,69 <sup>*</sup>	23,84±0,85	24,24±0,43
CD8-клетки (x10 <sup>9</sup> /л)	0,30±0,02 <sup>Δv</sup>	0,34±0,01 <sup>v</sup>	0,52±0,01	0,54±0,02
Фагоцитарный индекс (%)	47,25±1,36 <sup>*w</sup>	54,42±1,36	63,08±1,18	59,45±1,17
Фагоцитарное число	2,91±0,11 <sup>*w</sup>	4,33±0,23 <sup>*</sup>	6,14±0,19 <sup>*</sup>	3,67±0,08
Спонтанный НСТ	5,44±0,22 <sup>#w</sup>	6,11±0,27	6,63±0,26	7,2±0,8
Стимулированный НСТ	32,71±1,19 <sup>Δv</sup>	34,76±1,76 <sup>v</sup>	38,95±0,94	42,3±3,8

Примечание: <sup>◊</sup> статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,001$ ); \* статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,01$ ); # статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 7-м днем ( $p < 0,05$ ); Δ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,001$ ); w статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,01$ ); ◊ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению с 14-ми сутками ( $p < 0,05$ ); • статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,001$ ); ⚡ статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,01$ ); v статистическая значимость различий показателей от таковых по сравнению со средним значением нормы ( $p < 0,05$ ).

Было установлено, что в результате проведенного лечения у больных основной группы относи-

тельное количество лимфоцитов увеличивалось на 76,10%. Данный показатель повысился на 70,09% у

пациентов контрольной группы. В результате проведенного лечения относительное количество CD3+ лимфоцитов повысилось в большей степени у больных основной группы (на 25,07%), а аналогичный показатель у пациентов контрольной группы увеличился на 16,84%.

Аналогичную тенденцию наблюдали при анализе в динамике относительного количества CD4+ лимфоцитов, CD8+ лимфоцитов у больных всех групп. Так, относительное количество CD4+ лимфоцитов увеличивалось на 39,25% у пациентов основной группы, в контрольной группе – на 24,90%. По окончании лечения у пациентов контрольной группы относительное количество CD8+ лимфоцитов увеличилось на 27,69%, на 32% данный показатель повысился у больных основной группы.

При интерпретации показателей системы фагоцитоза было установлено снижение поглотительной активности фагоцитов у всех больных при поступлении. Фагоцитарный показатель и фагоцитарное число были снижены у пациентов всех групп. Однако к окончанию лечения у больных основной группы фагоцитарный индекс повышался в 1,4 раза (в контрольной группе – в 1,3 раза). Фагоцитарное число увеличилось в основной группе в 2,4 раза, в контрольной группе – в 2,1 раза. По тесту восстановления нитросинего тетразола анализировали активность кислородзависимой микробицидности нейтрофилов.

Анализ результатов спонтанного НСТ-теста выявил отсутствие адекватной реакции фагоцитов на воспалительный процесс у всех больных. В результате проведенного лечения НСТ-тест спонтанный у пациентов основной группы повысился в 1,3 раза, у больных контрольной группы – в 1,2 раза. Точно такими же характеристиками обладал и стимулированный НСТ-тест.

### Заключение

В результате проведенных исследований были определены особенности динамики показателей клеточного иммунитета при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом при различных методах местного лечения, которые коррелировали с клиническими и морфологическими данными. В результате проведенного лечения мы наблюдали нормализацию показателей клеточного иммунитета: увеличение абсолютного и относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов в периферической крови, показателей системы врожденного иммунитета; у пациентов основной группы – к 13-му дню лечения, а у больных контрольной группы – к 18-му дню. Динамические изменения показателей клеточного иммунитета могут быть использованы для оценки тяжести состояния больных с гнойными ранами на фоне сахарного диабета и эффективности проводимого лечения.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Кривошеков Е.П., Аляпышев Г.С., Ельшин Е.Б., Романов В.Е. Результаты лечения больных сахарным диабетом после ампутаций нижних конечностей по поводу гнойно-некротических поражений / Сборник научных трудов

III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции»; Москва, 19–21 ноября 2019 г. М.: Издательство «Перо», 2019. С. 59–61. [Krivoshekov E.P., Alyapyshev G.S., El'shin E.B., Romanov V.E. Rezul'taty lecheniya bol'nykh sakharnym diabetom posle amputatsii nizhnikh konechnostei po povodu gnoino-nekroticheskikh porazhenii. Sbornik nauchnykh trudov III Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, November 19–21, 2019. Moscow; Pero. 2019. P. 59–61. (In Russ.)]

2. Мелешкевич Т.А., Оразвалиев А.И., Митичкин А.Е., Лучина Е.И., Вагнер О.Н., Пантелеев И.В., Курникова И.А. Моделирование сроков госпитализации на основе параметров гликемического контроля при хирургическом лечении гнойно-инфекционных заболеваний у больных сахарным диабетом / Сборник научных трудов III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции»; Москва, 19–21 ноября 2019 г. М.: Издательство «Перо», 2019. С. 52. [Meleshkevich T.A., Orazvaliev A.I., Mitichkin A.E., Luchina E.I., Vagner O.N., Panteleev I.V., Kurnikova I.A. Modelirovanie srokov hospitalizatsii na osnove parametrov glikemicheskogo kontrolya pri khirurgicheskom lechenii gnoino-infektsionnykh zabolevaniy u bol'nykh sakharnym diabetom. Sbornik nauchnykh trudov III Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, November 19–21, 2019. Moscow; Pero. 2019. P. 52. (In Russ.)]

3. Митиш В.А., Ушаков А.А., Борисов И.В., Пасхалова Ю.С., Магомедова С.Д., Божьева Е.И., Благун Л.А., Соков Р.С., Хамидулин Г.В. Комплексный подход к хирургическому лечению гнойных ран. Хирургическая обработка и биофизические методы лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых / Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. Москва, 17–18 мая 2021 г. М.: Издательство «Перо», 2021. С. 107–109. [Mitish V.A., Ushakov A.A., Borisov I.V. et al. Kompleksnyi podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu gnoinykh ran. Khirurgicheskaya obrabotka i biofizicheskie metody lecheniya ran i gnoino-nekroticheskikh ochagov u detei i vzroslykh. Sbornik nauchnykh trudov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Moscow, May 17–18, 2021, Moscow: Pero; 2021. P. 107–109. (In Russ.)]

4. Bowers S., Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *American Family Physician*. 2020; 101 (3): 159–166.

5. Radzig M.A., Nadochenko V.A., Koksharova O.A. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013; 102: 300–306. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.07.039.

6. Gianino E., Miller C., Gilmore J. Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds. *Bioengineering (Basel)*. 2018; 5 (3): 51. DOI: 10.3390/bioengineering5030051.

7. Jones R.E., Foster D.S., Longaker M.T. Management of Chronic Wounds – 2018. *The Journal of the American Medical Association*. 2018; 320 (14): 1481–1482. DOI: 10.1001/jama.2018.12426.

8. Ghotaslou R., Memar M. Y., Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *Journal of Wound Care*. 2018; 27 (7): 434–441. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.7.434.

9. Кардовский А.Г., Шардаков В.И. Роль иммунокоррекции в комплексном лечении больных с глубокими отморожениями конечностей // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С. 29–34. [Kardovsky A.G., Shardaikov V.I. The role of immunocorrection in the complex treatment of patients with deep frostbite of the extremities. *Vyatskii meditsinskii*



vestnik. 2022; 2 (74): 29–34. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-2-29-34.

10. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2016. № 12. С. 768–770. [Kislyakov V.A., Obolenskiy V.N., Yusupov I.A. Diabetic foot syndrome: an integrated approach to treatment. *Rossiiskii medicinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2016; 12: 768–770. (In Russ.)]

11. Бубнова Н.А., Егорова В.Н. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний: Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. 102 с. [Bubnova N.A., Egorova V.N. Obobshchennyi opyt primeneniya Ronkoleikina (rekombinantnogo interleikina-2) v lechenii khirurgicheskikh zabolevaniy: St. Petersburg: SINEL; 2016. 102 p. (In Russ.)]

12. Гололобов А.М., Мельников В.В., Топчиев М.А., Паршин Д.С., Гололобова В.В. Стимуляция репаративных процессов при лечении гнойных ран у больных сахарным

диабетом // Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22. № 1. С. 22–29. [Gololobov A.M., Mel'nikov V.V. Topchiev M.A., Parshin D.S., Gololobova V.V. Stimulation of reparative processes in the treatment of purulent wounds in patients with diabetes mellitus. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2019; 22 (1): 22–29. (In Russ.)]

13. Нузов Б.Г., Стадников А.А., Нузова О.Б. Оптимизация репаративной регенерации тканей. Москва: Медицина, 2012. 199 с. [Nuzov B.G., Stadnikov A.A., Nuzova O.B. Optimizatsiya reparativnoi regeneratsii tkanei. Moscow: Meditsina; 2012. 199 p. (In Russ.)]

14. Железнова А.Д., Железнов Л.М., Фролов Б.А. Протективное действие милиацина при метотрексат-индуцированных нарушениях клеточных популяций органов системы иммунитета и периферической крови // Морфология. 2013. № 5. С. 79. [Zheleznova A.D., Zheleznov L.M., Frolov B.A. Protective effect of miliacin in methotrexate-induced disorders of cell populations of organs of the immune system and peripheral blood. *Morfologiya*. 2013; 5: 79. (In Russ.)]

УДК 616.12-008.331.1:159.923.3

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-23-28

## ЧАСТОТА АЛЕКСИТИМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ СТАДИЙ

Сапожникова И.Е.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112), e-mail: irina\_sapojnikova@rambler.ru

**Цель исследования:** изучение частоты алекситимии у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) первой (I) и второй (II) стадий. У 30 пациентов с ГБ I и II стадий в возрасте 34–67 лет (59,5 {48; 63} гг.), 8 (26,7%) мужчин и 22 (73,3%) женщин, проведены опрос по Торонтской алекситимической шкале (TAS-26), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), анализ терапии ГБ, клиническое и лабораторное обследование. Регулярно получали антигипертензивные препараты (АГП) 19 (63,3%) пациентов, ежедневно контролировали АД 13 (43,3%) пациентов. Выраженная алекситимия обнаружена в 11 (36,7%) случаях, высокая вероятность алекситимии – в 8 (26,6%), отсутствие алекситимии – в 11 (36,7%) случаях. «Клинически или субклинически выраженная тревога» выявлена у 13 (43,3%) пациентов, «субклинически выраженная депрессия» – у 6 (20%) пациентов. Обнаружены корреляционные связи между баллами шкалы TAS-26 и субшкал «тревоги» ( $r_s=0,4$ ;  $p=0,033$ ) и «депрессии» ( $r_s=0,53$ ;  $p=0,003$ ) HADS. У пациентов с ГБ с I и II стадий выявлена недостаточная приверженность к терапии и самоконтролю АД. Превышение порогового балла по шкале TAS-26 обнаружено у 19 (63,4%) пациентов, в том числе у 11 (36,7%) – выраженная алекситимия. Выявлены корреляционные связи между баллом шкалы TAS-26 и субшкал «тревоги» и «депрессии» HADS.

**Ключевые слова:** алекситимия, артериальная гипертензия, психологические особенности, приверженность к медикаментозной терапии.

## HYPERTENSION, STAGES I AND II. FREQUENCY OF ALEXITHYMIA AND ITS ASSOCIATION WITH ANXIETY AND DEPRESSION, ADHERENCE TO DRUG THERAPY

Sapozhnikova I.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: irina\_sapojnikova@rambler.ru

**The objective is to study the frequency of alexithymia in patients with essential arterial hypertension (AH) with stages first (I) and second (II). Materials and methods.** The group included 30 patients having AH with stages I and II: 59.5{48; 63} y.o., 8 (26.7%) men and 22 (73.3%) women. A number of evaluations have been done, such as a survey based on Toronto Alexithymia Scale (TAS-26), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), clinical and laboratory studies. 19 (63.3%) patients were taking antihypertensive drugs regularly. 13 (43.3%) patients daily monitored their blood pressure (BP) level. High-grade alexithymia was detected in 11 (36.7%) patients, the high probability of alexithymia was detected in 8 (26.6%) patients; absence of alexithymia was detected in 11 (36.7%) patients. According to scale HADS «mild or moderate anxiety» detected at 13 (43.3%)

patients, «mild depression» – at 6 (20%) persons. Direct correlation of average effect was detected between score TAS-26 and «anxiety» ( $rs=0.4$ ;  $p=0.033$ ) and «depression» ( $rs=0.53$ ;  $p=0.003$ ) subscales HADS. In patients with essential arterial hypertension with stages I and II revealed moderate adherence to BP control, taking the therapy. Exceeding the threshold according to scale TAS-26 detected in 19 (63.4%) patients, including high-grade alexithymia – in 11 (36.7%) patients with AH. Correlations between score to scale TAS-26 and subscales «anxiety» and «depression» HADS have been revealed.

Keywords: alexithymia, arterial hypertension, psychological traits, compliance, adherence to drug treatment.

## Введение

Частота артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, составляет 44,2% [1]. Риск развития осложнений АГ снижает эффективная антигипертензивная терапия (АГТ) [1–3]. По данным литературы [2], приверженность к регулярному приему антигипертензивных препаратов (АГП) не превышает 50–60%, цели лечения достигают не более 15% пациентов с АГ. Психологические особенности пациентов с АГ, такие как депрессия, повышенный уровень тревожности [3], высокий уровень стресса [2], снижают приверженность к АГТ.

Алекситимия – психологическая особенность личности, характеризующаяся недостаточным развитием эмоциональной сферы, нарушением идентификации и словесного выражения собственных чувств и телесных ощущений, склонностью к соматизации, нарушением восприятия эмоций других людей, недостаточным развитием воображения, утилитарным стилем мышления [4–7]. Показано увеличение частоты обнаружения алекситимии при тревожно-депрессивных расстройствах (ТДР) [4, 7], а также у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8], бронхиальной астмой (БА) [9], ожирением [10, 11], АГ [12–15].

В связи с высокой частотой АГ, недостижением целей терапии у значительного числа пациентов актуальным остается изучение психологических особенностей людей с АГ, в том числе в связи с потенциальным влиянием личностных особенностей на результаты терапии.

Цель: изучение частоты алекситимии у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) первой (I) и второй (II) стадий.

## Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с ГБ, которые соответствовали критериям включения. Критериями включения являлись ранее диагностированная ГБ I или II стадии, согласие пациента ответить на вопросы и отсутствие критериев исключения. Критериями исключения являлись наличие вторичной АГ, ИБС, перенесенные ранее острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, ХСН II–III стадии по классификации Василенко – Стражеско, фибрилляция или трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия 3–5 градаций по Lown – Wolf – Ryan, желудочковые пароксизмальные тахикардии, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, сахарный диабет, некомпенсированные нарушения функции щитовидной железы, хроническая болезнь почек (ХБП) стадий С3б–С5 и/или А3, цирроз печени классов В и С по классификации Чайлд – Пью.

Набор пациентов в исследование проводился в период с 10.01.2018 по 28.06.2019 в кардиологическом и терапевтическом стационарных отделениях,

а также амбулаторно. Обследованы 30 пациентов с диагностированной ГБ I или II стадии в возрасте от 34 до 67 лет (59,5 [48; 63] гг.): 8 (26,7%) мужчин и 22 (73,3%) женщины.

Методы исследования:

1. Анкетирование.

1.1. Опрос пациентов по Торонтской алекситимической шкале, состоящей из 26 вопросов (TAS-26). На каждый вопрос возможен один из пяти вариантов ответа: «совершенно не согласен», «скорее не согласен», «ни то, ни другое», «скорее согласен», «совершенно согласен». Итоговый балл < 62 указывает на отсутствие алекситимии; 62–73 – на ее высокую вероятность;  $\geq 74$  – на наличие выраженной алекситимии.

1.2. Опрос пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Шкала состоит из двух субшкал – «тревоги» и «депрессии», каждая из которых включает по 7 вопросов. На каждый вопрос были возможны 4 варианта ответа – от 0 (симптом отсутствует) до 3 (симптом максимально выражен). Суммарный балл каждой субшкалы от 0 до 7 соответствует норме, от 8 до 10 – «субклинически выраженной тревоге/депрессии»,  $\geq 11$  – «клинически выраженной тревоге/депрессии».

1.3. Оценка приверженности пациентов к АГТ и ее мониторингу на основании оригинальной анкеты. Анкета включает вопросы о знании целевых уровней артериального давления (АД) у лиц с АГ и холестерина, о проведении пациентом самостоятельного измерения АД, о частоте самостоятельного измерения АД (варианты ответов – 2–3 раза в день, 1 раз в день, несколько раз в неделю, несколько раз в месяц, 1 раз в месяц и реже), о режиме приема АГП (варианты ответов – ежедневно, курсами, отсутствие регулярной терапии), о причинах нерегулярного приема АГП (варианты ответов – «забываю», «не знал о необходимости терапии», «считаю вредным постоянный прием препаратов», «неудобная схема лечения», «не вижу смысла в лечении», другие причины с их указанием), о приеме статина.

2. Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, антропометрические обследования, измерение АД на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, расчет индекса массы тела (ИМТ).

3. Лабораторная диагностика: определение общего холестерина (ОХС) крови, гликемии «натощак», креатинина крови с расчетом величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1; определение экскреции альбумина в разовой порции мочи.

Статистическая обработка данных: нормальность распределения изучаемых параметров проверялась на основании кривых Колмогорова – Лиллиефорса. В связи с тем, что подавляющее большинство данных не подчинялось нормальному распределению, данные представлены в виде Me {25%; 75%} (Me – медиана, 25% и 75% – перцентили). Статисти-

ческая значимость различий качественных признаков оценивалась по критерию  $\chi^2$ , при ожидаемых числах  $\leq 5$  применялся двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез принят равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программ MS EXCEL, BIostat 4.03 и STATISTICA 6.1.

### Результаты исследования

В таблице 1 представлены параметры социального статуса пациентов с ГБ I и II стадий, в таблице 2 – их клиническая характеристика.

Таблица 1

#### Социальный статус пациентов с ГБ I и II стадий; n (%)

Параметр	Результаты
Высшее образование	15 (50)
Среднее специальное образование	9 (30)
Среднее образование	6 (20)
Работающие	16 (53,3)
Жители областного центра	19 (63,3)
Жители городов	6 (20)
Жители малых городских и сельских поселений	5 (16,7)

Таблица 2

#### Клиническая характеристика пациентов с ГБ I и II стадий; Me {25;75}, n (%)

Параметр	Результаты
Длительность АГ, гг.	10 {4; 15}
Стадия АГ	
– первая	11 (36,7)
– вторая	19 (63,3)
– третья	0
Степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений	
– первая	0
– вторая	5 (16,7)
– третья	23 (76,7)
– четвертая	2 (6,6)
Регулярная терапия АГ: монотерапия	10 (33,3)
комбинированная	13 (43,3)
всего	23 (76,7)
Терапия статином	5 (16,7)
САД, мм рт. ст.	150 {130; 160}
ДАД, мм рт. ст.	90 {80; 100}
ЧСС, уд. в мин.	72 {65; 80}
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 {26; 32,1}
ОХС, ммоль/л	5,86 {4,38; 6,61}
ТГ, ммоль/л	1,73 {1,17; 2,0}
ХЛНП, ммоль/л	3,6 {2,75; 4,27}

ХЛВП, ммоль/л	1,29 {1,08; 1,56}
СКФ, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	85 {73; 100}
Мочевая экскреция альбумина, мг/л	3,27 {1,8; 12,8}
Гликемия «натощак», ммоль/л	5,43 {5,07; 5,8}

Данные об информированности пациентов с ГБ I и II стадий о соматической патологии и об их приверженности к терапии приведены в таблице 3.

Таблица 3

#### Информированность о соматической патологии и приверженность к терапии пациентов с ГБ I и II стадий; Me {25;75}, n (%)

Параметр	Результаты
Указали верный целевой уровень АД для пациентов с АГ	23 (76,7)
Указали верный целевой уровень холестерина	15 (50)
Указали верные целевые уровни АД и ОХС	14 (46,7)
Проводят самостоятельное измерение АД	24 (80)
Проводят ежедневное самостоятельное измерение АД – в том числе не реже двух раз в день	13 (43,3) 8 (26,7)
Проводят самостоятельное измерение АД реже, чем один раз в день	
– несколько раз в неделю	9 (30)
– несколько раз в месяц	2 (6,7)
Ежедневно принимают АГП	19 (63,3)
Принимают АГП курсами (не ежедневно)	11 (36,7)
Причины нерегулярной АГТ	
– забывчивость	7 (35,8 <sup>#</sup> )
– хорошее самочувствие вне приема АГП	3 (27,3 <sup>*</sup> )
– пациент считает вредным постоянный прием АГП	2 (18,2 <sup>*</sup> )
– пациент прекращает прием препарата при нормализации АД	1 (9,1 <sup>*</sup> )
– неудобная схема терапии АГ	1 (9,1 <sup>*</sup> )
– ответ на вопрос не приведен	4 (36,4 <sup>*</sup> )

#### Примечания:

<sup>#</sup> доля от числа пациентов, регулярно принимающих АГП;

<sup>\*</sup> доля от числа пациентов, нерегулярно (курсами) принимающих АГП.

Балл по субшкале «тревоги» HADS у обследованных лиц составил 7 {4;8}. «Клинически выраженная тревога» выявлена у 5 (16,67%) пациентов, «субклинически выраженная тревога» – у 8 (26,67%) пациентов, «отсутствии тревоги» – у 17 (56,67%) пациентов. Балл по субшкале «депрессии» HADS в обследованной группе оказался равен 4 {2;7}; «субклинически выраженная депрессия» обнаружена у 6 (20%) пациентов, у остальных 24 (80%) обследованных балл соответствовал норме. В зависимости от наличия или отсутствия «субклинически и клинически выраженной тревоги» или «субклинически выраженной депрессии» паци-

енты с ГБ не различались по таким параметрам, как регулярный прием АГП, ежедневный контроль АД, информированность о целевых цифрах АД и холестерина (во всех случаях  $p > 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера).

Балл по шкале TAS-26 в группе пациентов с ГБ I и II стадий составил 68 {57;76}. На рис. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от величины балла шкалы TAS-26.

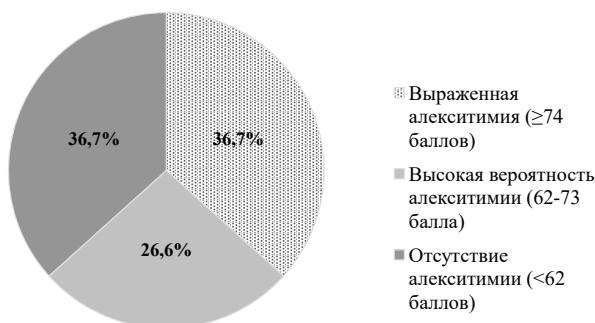


Рис. 1. Частота выраженной алекситимии, высокой вероятности алекситимии и отсутствия алекситимии на основании шкалы TAS-26 у пациентов с ГБ I и II стадий

В обследованной группе отсутствовали статистически значимые корреляционные связи между баллом шкалы TAS-26 и такими параметрами, как возраст ( $r_s, p=0,89$ ), длительность АГ ( $r_s, p=0,58$ ), ИМТ ( $r_s, p=0,11$ ), уровни систолического ( $r_s, p=0,2$ ) и диастолического АД ( $r_s, p=0,98$ ), ОХС, СКФ, гликемии ( $r_s, p>0,1$ ). Анализ качественных признаков показал отсутствие связи выраженной алекситимии (TAS-26  $\geq 74$  баллов) с полом, ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), трудовой занятостью, средним образованием (во всех случаях  $p > 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера), а также с отсутствием высшего образования ( $\chi^2, p=0,13$ ). Не выявлены взаимосвязи выраженной алекситимии с отсутствием регулярной АГТ, ежедневного самоконтроля АД, недостаточной информированностью о целевых цифрах АД и ОХС (для всех случаев  $p > 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера). Статистически значимые корреляционные связи средней силы обнаружены между баллами шкалы TAS-26 и субшкал «тревоги» HADS ( $r_s=0,4; p=0,033$ ) и «депрессии» HADS ( $r_s=0,53; p=0,003$ ).

### Обсуждение

Нами обнаружено, что в группе лиц с ГБ I и II стадий без значимой сопутствующей патологии выраженная алекситимия выявлена у 36,7% пациентов; обнаружены статистически значимые корреляционные связи средней силы между баллами шкалы для диагностики алекситимии (TAS-26) и субшкал «тревоги» и «депрессии» HADS. С целью изучения взаимосвязей между АГ и алекситимией в исследование включались пациенты без сопутствующих заболеваний и осложнений. Достаточно строгие критерии включения обусловили относительно небольшой, но достаточный для анализа объем выборки.

Обследованную группу характеризовало преобладание лиц среднего возраста, женщин и такие социальные признаки, как высокий образователь-

ный ценз и проживание преимущественно в городских поселениях. У большинства пациентов имелись ГБ II стадии и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Регулярно принимали АГП 19 (63,3%) пациентов, курсовой прием имел место у 11 (36,7%) пациентов. Полученный результат соответствует данным литературы о регулярном приеме АГП 50–60% пациентов с АГ [2, 3, 16]. Нами выявлены следующие причины нерегулярной АГТ у пациентов с ГБ I и II стадий (таблица 3): забывчивость; хорошее самочувствие без приема АГП, то есть отсутствие клинических симптомов неконтролируемой АГ; мнение пациента о вреде регулярного приема АГП; прекращение АГТ при нормализации АД, неудобная схема приема АГП. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы. Сообщается [2], что несоблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии является частой причиной неэффективности лечения АГ. Показано [3], что причинами невысокой приверженности к терапии при АГ являются, в частности, особенности течения заболевания (хорошая переносимость умеренно-повышенного АД), необходимость частого приема АГП, забывчивость, депрессия и тревога.

Нами выявлена низкая частота приема статина – 20% (5 из 25) пациентов с высоким и очень высоким риском ССО и регулярного самоконтроля АД ( $\geq 2$  раз в день) – 8 (26,7%) пациентов.

В нашем исследовании «субклинически выраженная депрессия» на основании опросника HADS обнаружена у 20% пациентов. Результат соответствует данным литературы о выявлении признаков депрессии у 26,8% пациентов с АГ по данным мета-анализа [17]. Выраженная алекситимия выявлена у 11 (36,7%) пациентов с ГБ I и II стадий, еще у 8 (26,6%) – высокая вероятность алекситимии. По данным эпидемиологических исследований, частота алекситимии в общей популяции составляет 10–13% [18]. Выявленная нами более высокая частота алекситимии соответствует данным литературы о большей распространенности данной личностной особенности у лиц с АГ [12–15]. Помимо более высокой частоты алекситимии у лиц с АГ, ее наличие, по данным зарубежных исследователей, ассоциировано с неблагоприятным течением АГ: более высоким уровнем САД [13], худшим контролем АГ [14], более частым выявлением неблагоприятных суточных профилей АД, а именно недостаточного или чрезмерного снижения АД в ночные часы [15]. В нашем исследовании не обнаружено связи алекситимии с однократно измеренным уровнем АД, что объясняется вариабельностью данного показателя.

Сообщается [19] о существенном возрастании риска хронического психосоциального стресса у лиц с алекситимией, а также о более частом выявлении алекситимии у лиц с ТДР [4, 7]. У пациентов с большим депрессивным расстройством обнаружены функциональные субстраты алекситимии в структурах головного мозга [7]. В нашем исследовании выявлены статистически значимые корреляции средней силы между баллами шкалы TAS-26 и субшкал опросника HADS. Полученный результат может отражать как взаимосвязи между алекситимией, депрессией и тревогой, так и (с учетом вопросов, составляющих шкалу HADS) свойственным людям с алекситимией психологическим неблагополучием, внутренним напряжением, ангедонией.

Возможности психотерапевтической коррекции алекситимии признаются ограниченными [20, 21], их в целом невысокая эффективность объясняется затруднениями, испытываемыми пациентами в процессе осознания, дифференциации и словесного выражения эмоций. Вместе с тем у пациентов с алекситимией показаны положительные результаты длительной динамической психотерапии [22], методов «вербализации эмоций» [23] и тренировки внимания [24]. При сочетании АГ и алекситимии изучается эффективность тренингов по регуляции эмоций для снижения АД [13].

Возможно, при обучении пациентов с АГ и алекситимией обоснован более утилитарный подход со структурированным информированием и акцентом на отработку навыков (например, по контролю АД, ограничению потребления поваренной соли, расширению физической активности). Кроме того, обосновано включение в лечебный процесс психосоциальной поддержки, так как пациенты с АГ и алекситимией, вероятно, чаще нуждаются в психологической помощи, оказываемой психотерапевтами или медицинскими психологами.

## Выводы

1. Нерегулярно принимали антигипертензивные препараты 11 (36,7%) пациентов с ГБ I и II стадий, не принимали статины – 20 из 25 (80%) пациентов, имевших высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

2. Среди пациентов с ГБ I и II стадий выраженная алекситимия выявлена в 11 (36,7%) случаях, ее высокая вероятность – в 8 (26,7%), отсутствие алекситимии – в 11 (36,7%) случаях.

3. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи средней силы между баллами шкалы TAS-26 и субшкал HADS – «тревоги» ( $r_s=0,4$ ;  $p=0,033$ ) и «депрессии» ( $r_s=0,53$ ;  $p=0,003$ ).

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

1. Шальнова С.А., Драпкина А.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 2602. [Shal'nova S.A., Drapkina A.M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (3): 2602. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2602>.

2. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Осипова О.А. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 5. С. 2663. [Bunova S.S., Zhernakova N.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Osipova O.A. Effective antihypertensive therapy: focus on adherence management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (5): 2663. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2663>.

3. Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 9. № 3. С. 55–65. [Machil'skaya O.V. The factors determining adherence to treatment in arterial hypertension patients (literature review).

*Russian journal of cardiology and cardiovascular surgery*. 2016; 9 (3): 55–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/kardio20169355-65>.

4. Есин Р.Г., Горобец Е.А., Галиуллин К.Р., Есин О.Р. Алекситимия – основные направления изучения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12. С. 148–51. [Esin R.G., Gorobets E.A., Galiullin K.R., Esin O.R. Alexithymia – baseline trends of research. *Zhurnal Nevrologii I Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114 (12): 148–51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121148-151>.

5. Goerlich-Dobre K.S., Votinov M., Habel U., Pripfl J., Lamm C. Neuroanatomical profiles of alexithymia dimensions and subtypes. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36 (10): 3805–18. <https://doi.org/10.1002/hbm.22879>.

6. Hiirola A., Pirkola S., Karukivi M., Markkula N., Bagby R.M., Joukamaa M., Jula A., Kronholm E., Saarijarvi S., Salminen J.K., Suvisaari J., Taylor G., Mattila A.K. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia over 11 years in a Finnish general population. *J. Psychosom. Res*. 2017; 95: 81–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.02.007>.

7. Ho N., Wong M., Lee T. Neural connectivity of alexithymia: specific association with major depressive disorder. *J. Affect. Disord*. 2016; 193: 362–72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.057>.

8. Silva H., Freitas J., Moreira S., Santos A., Almeida V. Alexithymia and psychopathology in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol*. 2016; 71 (2): 213–20. <https://doi.org/10.2143/AC.71.2.3141852>.

9. Innamorati M., Chetta A., Antonucci C., Bettini E., Aiello M., Montani A., Parisoli C., Belvederi Murri M., Brugnoti R., Pisi M., Pompili M., Amore M. Alexithymia and self-reflectiveness in bronchial asthma. *Riv. Psichiatr*. 2015; 50 (5): 245–52. <https://doi.org/10.1708/2040.22168>.

10. Fernandes J., Ferriera-Santos F., Miller K., Torres S. Emotional processing in obesity: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Obes. Rev*. 2018; 19 (1): 111–120. <https://doi.org/10.1111/obr.12607>.

11. Casagrande M., Boncompagni I., Forte G., Favieri F., Guarino A., Favieri F. Emotion and overeating behavior: effects of alexithymia and emotional regulation on overweight and obesity. *Eat Weight Disord*. 2020; 25 (5): 1333–45. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00767-9>.

12. Di Trani M., Mariani R., Renzi A., Greenman P.S., Solano L. Alexithymia according to Bucci's multiple code theory: A preliminary investigation with healthy and hypertensive individuals. *J. Psychol. Psychother*. 2018; 91 (2): 232–47. <https://doi.org/10.1111/papt.12158>.

13. Piotrowska-Polrolnik M., Holas P., Kreitz I., Symonides B. Relationship between alexithymia and variability of blood pressure measured with ABPM in hypertensive patients. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2019; 60: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.04.014>.

14. Casagrande M., Mingarelli A., Guarino A., Favieri F., Boncompagni I., Germano R., Germano G., Forte G. Alexithymia: a facet of uncontrolled hypertension. *Int. J. Psychophysiol*. 2019; 146: 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2019.09.006>.

15. Casagrande M., Favieri F., Langher V., Guarino A., Di Pace E., Germano G., Forte G. The night side of blood pressure: nocturnal blood pressure dipping and emotional (dis) regulation. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2020; 17 (23): E8892. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238892>.

16. Ефанов А.Ю., Петров И.М., Петрова Ю.А. и др. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гиперто-

нией в Тюменской области // Российский кардиологический журнал. 2018. № 4. С. 43–48. [Efanov A.Yu., Petrov I.M., Petrova Yu.A. et al. Treatment adherence and efficacy of antihypertension treatment in hypertensives in Tyumenskaya oblast. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 4: 43–48. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-43-48>.

17. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Дубровская Т.И., Нестерова Е.А., Шупенина Е.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 1. С. 94–99. [Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Dubrovskaya T.I., Nesterova E.A., Shupenina E.Yu. Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93 (1): 94–99. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.01.200567>.

18. Mattila A.K., Salminen J.K., Nummi T., Joukamaa M. Age is strongly associated with alexithymia in the general population. *J. Psychosom. Res.* 2006; 61 (5): 629–35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.013>.

19. Terock J., Van der Auwera S., Janowitz D., Klinger-König, Schmidt C.O., Freyberger H.J., Grabe H.J. The relation of alexithymia, chronic perceived stress and declarative memory performance: result from the general population. *Psychiatry Res.* 2019; 271: 405–11. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.024>.

20. Quilty L.C., Taylor G.J., McBride C., Bagby R.M. Relationships among alexithymia, therapeutic alliance, and psychotherapy outcome in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2017; 254: 75–9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.047>.

21. Ogrodniczuk J.S., Piper W.E., Joyce A.S. Effect of alexithymia on the process and outcome of psychotherapy: a programmatic review. *Psychiatry Res.* 2011; 190: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.026>.

22. Khademi M., Haiiahmadi M., Faramarzi M. The role of the long-term psychodynamic psychotherapy in improving attachment patterns, defense styles, and alexithymia in patients with depressive/anxiety disorders. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019; 41 (1): 43–50. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0144>.

23. Edwards E., Shivaji S., Wupperman P. The Emotion Mapping Activity: preliminary evaluation of a mindfulness-informed exercise to improve emotion labeling in alexithymic persons. *Scand. J. Psychol.* 2018; 59 (3): 319–27. <https://doi.org/10.1111/sjop.12438>.

24. Norman H., Marzano L., Coulson M., Oskis A. Effects of mindfulness-based interventions on alexithymia: a systematic review. *Evid. Based Ment. Health.* 2019; 22 (1): 36–43. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300029>.

УДК 616.7-007-053.1-07-089

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-28-31

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ПЛОСКО-ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОП У ДЕТЕЙ

Соловьев А.Е.

ФГБОУ ВО «Рязанский медицинский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия (390026, ул. Высоковольтная, 9), e-mail: beerzombie@rambler.ru.

**Цель исследования – изучить клинику, диагностику и особенности лечения врожденной плоско-вальгусной деформации стоп (ВПВДС) у детей различного возраста. В работе проанализированы данные обследования и лечения 78 детей с ВПВДС за период с 2002 по 2017 гг. С применением клинических, инструментальных и рентгенологических методов определяется степень тяжести деформации. У 59 (75,8%) детей достигнуты хорошие результаты после консервативного лечения. У 17 (21,8%) детей с тяжелой степенью деформации достигнуты хорошие результаты только после оперативного лечения. Для точной диагностики ВПВДС у детей необходим весь спектр современных диагностических методов. Выбор лечения зависит от степени деформации стоп. У большинства детей с ВПВДС заболевание корректируется консервативными методами. Оперативное лечение показано при отсутствии положительных результатов консервативного лечения. Разработанная система диагностики ВПВДС у детей способствует созданию алгоритмов лечебных мероприятий. Консервативное лечение ВПВДС у детей в 75,7% позволяет получить хорошие результаты. Оперативному лечению подлежат дети с тяжелой степенью деформации стоп.**

Ключевые слова: врожденная плоско-вальгусная деформация стопы; хирургическое вмешательство, дети.

## EVALUATION AND TREATMENT FOR INBORN FLAT-VALGUS DEFORMITY IN CHILDREN'S FEET

Solov'ev A. E.

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia (390026, Vysokovoltnaya St., 9), e-mail: beerzombie@rambler.ru

**The purpose of the research is to study the clinical manifestations, diagnosis and certain features of treatment for inborn flat-valgus deformity of feet (IFVDF) in children of different age groups. This study analyzes the data of examination and treatment of 78 children who were managed for IFVDF during the period from 2002 to 2017. The severity of the deformity was determined by the use of clinical, instrumental and radiographic methods. 59 (75,8%) children achieved good results after conservative treatment. In 17 (21,8%) children with**

a severe degree of deformation, good results were achieved only after surgical treatment. The full spectrum of modern diagnostic methods is demanded for the accurate diagnosis of IFVDF in children. The choice of treatment depends on the extent of deformation. In most children with IFVDF the disease can be improved by conservative methods. Surgical treatment is indicated in the absence of positive outcomes of conservative treatment. A developed system to evaluate IFVDF in children allows us to set algorithms of therapeutic interventions. Conservative treatment for IFVDF in children in 75.7% helps obtain good results. Surgical treatment is indicated to children with a severe degree of feet deformation.

Keywords: inborn flat – valgus deformity of foot; surgical intervention, children.

## Введение

Диагностика врожденной плоско-вальгусной деформации стоп (ВПВДС) у детей часто несвоевременна, поскольку до появления вторичных изменений в виде артроза суставов стопы и голеностопного сустава ребенок не предъявляет жалоб, патологические изменения в течение длительного времени незаметны (1). Некоторые авторы считают, что ВПВДС необходимо лечить сразу после рождения ребенка с применением консервативных методов, что в 50–60% наблюдений обеспечивает хороший результат (2, 3). По мнению других, консервативное лечение эффективно только при легком течении заболевания, в 60% наблюдений оно не дает положительных результатов (4–6).

В настоящее время нет единого мнения относительно сроков, показаний, методов и объема реконструктивных вмешательств по поводу ВПВДС (7, 8). Выполняют операции на сухожильно-связочном и костно-суставном аппарате стопы, артролиз, клиновидную резекцию костей стопы, артродез, вмешательства с применением дистракционно-компрессионного остеосинтеза (9–12). Сроки проведения оперативного лечения – от нескольких месяцев жизни до 10 лет и более. Наиболее распространенным типом оперативного вмешательства у детей является пластика сухожилий и связок. Существующие операции травматичны, число операционных доступов – от 3 до 4 (13).

Оперативное лечение часто сопровождается тяжелыми осложнениями (14). Частота рецидивов, ошибок и осложнений при оперативном лечении ВПВДС достигает 31%, неудовлетворительных результатов – 40% (6).

## Материал и методы

В клинике детской хирургии наблюдали 78 детей (118 стоп) с ВПВДС с периода новорожденности до 18 лет. Мальчиков – 46, девочек – 32. Односторонняя деформация отмечена у 38 детей, двусторонняя – у 40. Дети в зависимости от возраста распределены на три группы.

В I группу включены дети в возрасте до 1 года. В этом возрасте дети самостоятельно не ходят, статическая нагрузка минимальна, вторичных изменений нет. Во II группу вошли дети в возрасте от 1 до 5 лет, в этом возрасте дети самостоятельно ходят, все элементы опорно-двигательной системы активно развиваются, увеличивается нагрузка на нижние конечности, постепенно начинают формироваться, но еще незначительно выражены, вторичные изменения. В III группу вошли дети старше 5 лет. В этом возрасте масса тела ребенка значительно увеличивается, соответственно, статическая нагрузка на нижние конечности возрастает. Вторичные изменения выраженные и необратимые. Выделяем расслабленную и ригидную формы ВПВДС.

Всем больным проведено обследование с применением клинических, инструментальных и рент-

генологических методов. Клинические методы исследования включали опрос, осмотр ребенка и его обуви (если ребенок ходит), установление возможности коррекции деформации, определение высоты продольного свода стопы. Все дети консультированы невропатологом.

Определение высоты свода стопы предусматривает построение треугольника с основанием, расположенным от головки первой плюсневой кости до пяточного бугра, вершиной на верхушке внутренней лодыжки. В норме угол вершины треугольника не должен превышать  $95^\circ$ , при ВПВДС этот угол достигает  $105^\circ$  и более.

Контурографию и плантографию стоп проводили в целях уточнения диагноза, контроля результатов лечения и динамики, их документирования. Контурографию проводили в положении больного стоя, нижние конечности разведены на ширину плеч, стопы очерчивали карандашом, направленным перпендикулярно горизонтальной поверхности. Для проведения плантографии подошвенную и боковую поверхности одной стопы окрашивали акварельной краской. Отпечаток стоп производили на листе бумаги в положении пациента стоя одновременно на двух ногах, которые располагались в положении «на ширине плеч». Нагрузка должна распределяться на обе конечности равномерно. Результаты плантографии оценивали по линии, проведенной от внутреннего края пятки через максимальную точку свода стопы. В норме эта линия проходит не медиальнее, чем через 3-й межпальцевой промежуток. При ВПВДС легкой степени линия проходит через 2-й межпальцевой промежуток, средней тяжести – через 1-й межпальцевой промежуток, тяжелой – кнутри от 1-го межпальцевой промежутка.

Рентгенографию стоп проводили с 8–12 месяцев в 3 проекциях: профильная – стоя при нагрузке стопы; задняя осевая фасная рентгенография заднего отдела стопы и голеностопного сустава; фасная (дорзоплантарная) рентгенография стопы. Исследования проводили в динамике (один раз в 6–12 месяцев) для оценки эффективности лечения и необходимости выполнения оперативного вмешательства. На рентгенограммах определяли углы, образованные костями.

1. Угол между осями большеберцовой и пяточной костей в боковой проекции. В норме не превышает  $70^\circ$  и открыт кпереди, при ВПВДС увеличивается.

2. Угол между осями большеберцовой и таранной костей в боковой проекции. В норме открыт кпереди и составляет  $80\text{--}100^\circ$ , при ВПВДС увеличивается.

3. Угол между осями таранной и пяточной костей в боковой проекции. В норме открыт кзади и составляет  $20\text{--}25^\circ$ , при ВПВДС увеличивается.

4. Угол наклона пяточной кости – между осью пяточной кости и площадью опоры. В норме открыт кпереди и составляет не менее  $20^\circ$ , при ВПВДС увеличивается, в таранно-ладьевидном суставе опреде-

ляется подвывих. В таблице приведены результаты рентгенологического исследования стоп при ВПВДС.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. Определялась средняя арифметическая  $M$ , ошибка средней  $m$ . Критическое значение уровня статистической значимости принималось при  $p$  меньше 0,05.

### Результаты исследования

Выраженность клинических проявлений ВПВДС зависит от степени тяжести деформации, возраста ребенка, наличия сопутствующих заболеваний.

При ВПВДС легкой степени продольный свод стопы незначительно ослаблен. Стопа находится в положении пронации, пятка вальгирована. Стопа активно и пассивно выводится в положение гиперкоррек-

ции. Тонус мышц голени, как правило, не изменен. У детей до начала самостоятельной ходьбы симптомы не выражены. С началом стояния и ходьбы становится заметным вальгирование пятки, уменьшение выраженности продольного свода стопы. У детей, которые ходят, обувь снашивается больше по внутреннему краю, задник деформируется кнаружи.

При ВПВДС средней тяжести деформация более отчетливо выражена, заметна с первых дней жизни. Продольный свод стопы отсутствует, стопа находится в положении выраженной пронации, пятка вальгирована, передний отдел стопы умеренно отведен. Стопа пассивно выводится в положение умеренной гиперкоррекции, но не удерживается в нем. Тонус мышц голени не изменен или умеренно снижен. У детей старшего возраста на медиальной поверхности стопы отмечают омолодение. Дети быстро устают при ходьбе (см. рентгенологические показатели у детей с различными степенями ВПВДС в таблице).

Таблица

Рентгенологические показатели в зависимости от степени тяжести ВПВДС

Угол	У здоровых (n = 30)	Величина угла при деформации стоп разных степеней, ° (M±m)		
		легкой (n = 16)	средней тяжести (n = 36)	тяжелой (n = 20)
Большеберцово-пяточный	65±6,71	98,45±6,45*	112,38±7,44*	134,54±9,87*
Большеберцово-таранный	86±7,45	125,0±8,78*	149,44±7,08*	176,11±8,05*
Таранно-пяточный	22±3,21	34,81±5,15	48,0±5,86*	67,61±5,94*
Наклона пяточной кости	24±4,55	25,84±4,26	-6,37±4,65	-26,42±4,77

\* $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми.

При ВПВДС тяжелой степени клинические проявления выражены с первых дней жизни. Стопа приобретает характерный вид «пресс-папье», или стопы-качалки, ее передний отдел отведен, пятка значительно вальгирована. Продольный свод отсутствует или выпуклый, по внутренней поверхности визуально определяется и пальпируется выступающая головка таранной кости. Движения в суставах стопы ограничены. Стопа в среднефизиологическое положение выводится с трудом или не выводится. Дети при тяжелой форме ВПВДС начинают ходить позже, с 1–1,5 года. Деформация с началом самостоятельной ходьбы быстро прогрессирует. Тонус мышц снижен. Все группы мышц голени гипотрофичны. По внутреннему краю стопы отмечают «натоптыши». Ношение обуви затруднено. Обувь быстро снашивается по внутреннему краю, задник заламывается кнаружи. Отмечают быструю утомляемость при ходьбе. С возрастом и увеличением массы тела появляется боль после физической нагрузки. Это свидетельствует о формировании артроза.

С возрастом увеличиваются масса тела ребенка и, соответственно, нагрузка на кости стопы. При ВПВДС вследствие вальгусного отклонения стопы нагрузка на суставные поверхности распределяется неравномерно, больше по наружной поверхности. Таранная кость сдавливается между большеберцовой и пяточной костями, вследствие чего возникают атрофия гиалинового хряща и артроз. В запущенных стадиях возникает деформация костей. Лучше всего это видно на профильных рентгенограммах – в виде двойного контура таранной кости, а также визуальное – во время оперативного вмешательства.

Лечение ВПВДС всегда начинают с консервативных методов, которые включают фиксацию конеч-

ностей мягкими или гипсовыми этапными повязками, физио-функциональное лечение, ношение ортопедической обуви. Предложенная нами корригирующая клиновидная стелька без выкладки продольного свода (удостоверение на рационализаторское предложение № 1684 от 14.04.2004) обеспечивает коррекцию вальгусной деформации стопы при нагрузке на конечности, не вызывая атрофии мышц свода стопы.

Показанием к оперативному лечению детей всех групп является наличие тяжелой ВПВДС, при неэффективности коррекции деформации консервативными методами. В клинике разработан метод оперативного лечения (пат. Украины 53229А от 15.01.2003). Метод осуществляют с использованием 2 или 1 разреза вместо 3–4, как при общепринятых способах. С использованием заднего доступа Z-образно рассекают и удлиняют пяточное сухожилие, осуществляют капсулотомию голеностопного и таранно-пяточного суставов. Медиальным доступом Z-образно рассекают заднюю большеберцовую мышцу. С помощью инструмента формируют канал, окаймляющий переднюю большеберцовую мышцу. В него проводят проксимальный отрезок сухожилия задней большеберцовой мышцы так, чтобы он перекрещивался с сухожилием передней большеберцовой мышцы, и подшивают к месту прикрепления на ладьевидной кости. Зашивают дельтовидную связку по типу «полы пиджака». Дистальный отрезок сухожилия задней большеберцовой мышцы в состоянии натяжения подшивают к внутренней лодыжке, затем перегибают и подшивают к бугру пяточной кости, дублируя дельтовидную связку. Уже на операционном столе стопа приобретает правильную форму. Оперативное вмешательство сопровождается чрескожным остеосинтезом таранно-пяточного и голеностопного суставов с помо-



шью одной спицы Киришнера. При отсутствии выраженных изменений пространственного расположения пяточной кости оперативное вмешательство осуществляется с использованием только медиального доступа.

### Обсуждение

После консервативного лечения хорошие результаты достигнуты у 59 (75,7%) детей, у 19 (24,3%) отмечена частичная коррекция. У этих детей была деформация тяжелой степени, достигнута частичная коррекция деформации. С применением предложенного метода оперированы 17 детей (24 стопы). В 22 (96,67%) наблюдениях достигнуты отличные результаты. Стопа приобрела правильные очертания. Ось голени с осью пятки в сагиттальной плоскости находятся на одной линии, отклонения переднего отдела стопы кнаружи нет, продольный свод стопы сформирован.

Осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не было. Отдаленные результаты изучены в 11 наблюдениях в сроки от 1 до 12 лет после операции. У всех детей сохраняется стойкая коррекция деформации. Хороший результат достигнут у ребенка, оперированного в возрасте 12 лет по поводу вторичных изменений в виде деформирующего артроза, клиновидной деформации тела таранной кости. После операции исчезла боль после ходьбы, устранен вывих таранной кости, восстановлен продольный свод стопы, однако сохранилась деформация таранной кости в виде уменьшения высоты ее наружного края. Во время контрольного осмотра через 7 лет после операции жалоб нет. Учитывая невозможность дальнейшего развития костной основы стопы в таком возрасте, результат признан хорошим.

### Выводы

Разработанная система диагностики ВПВДС у детей позволяет определиться с тактикой лечебных мероприятий.

Консервативное лечение ВПВДС у детей в 75,7% позволяет получить хорошие результаты.

Оперативному лечению подлежат дети с тяжелой степенью деформации стоп.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература / References

1. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1165 с. [Isakov Yu.F., Dronov A.F. Detskaya khirurgiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1165 p. (In Russ.)]

2. Кузнецких Н.П., Кузин А.С., Козлов А.С. и др. Врожденная плоско-вальгусная деформация стоп у детей и методы ее коррекции // Современные технологии в диагностике и лечении. 2012. № 4. С. 32–36. [Kuznechikhin N.P., Kuzin A.S., Kozlov A.S. et al. The inborn flat-valgus deformity of the foot in children and methods of its correction. *Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii*. 2012; 4: 32–36. (In Russ.)]

3. Разин М.П., Шешунов И.В., Галкин В.Н., Сухих Н.К. Травматология и ортопедия детского возраста. Учебное пособие / Под редакцией М.П. Разина, И.В. Шешунова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Razin M.P., Sheshunov I.V., Galkin V.N., Sukhikh N.K. *Travmatologiya i ortopediya*

detskogo vozrasta. Textbook. Razin M.P., Sheshunov I.V., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]

4. Гафаров Х.З. Лечение деформаций стоп у детей. Казань: Татар. кн. изд-во, 1990. 174 с. [Gafarov Kh.Z. *Lechenie deformatsii stop u detei*. Kazan', 1990. 174 p. (In Russ.)]

5. Исаков Ю.Ф., Разумовский А.Ф. Детская хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1036 с. [Isakov Yu.F., Razumovsky A.F. *Detskaya khirurgiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1036 p. (In Russ.)]

6. Маматкулов Б.М., Аvezова Г.С. Врожденные аномалии как причины детской инвалидности // Наука молодых. 2015. № 2. С. 110–115. [Mamatkulov B.M., Avezova G.S. *Inborn anomalies as causes of childhood disability. Nauka molodykh*. 2015; 2: 110–115. (In Russ.)]

7. Моисеев С.И., Кузнецких Е.П., Козлов А.С. и др. Врожденная плоско-вальгусная деформация стоп с вертикальным положением таранной кости и методы ее коррекции у детей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 1. С. 65–69. [Moiseev S.I., Kuznechikhin E.P., Kozlov A.S. et al. The inborn flat-valgus deformity of the foot with the vertical position of the talus and methods of its correction in children. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2005; 1: 65–69. (In Russ.)]

8. Федосеев А.В., Пуянов Д.С., Муравьев С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни // Российский медико-биологический вестник имени акад. И.П. Павлова. 2008. № 2. С. 63–66. [Fedoseev A.V., Puyanov D.S., Murav'ev S.Yu. The role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of hernia disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2008; 2: 63–66. (In Russ.)]

9. Алимханова Р.С. Устройство для лечения плоско-вальгусной деформации стоп у детей раннего возраста // Детская хирургия. 2004. № 1. С. 16–18. [Alimkhanova R.S. The devise for the treatment of the flat-valgus deformity of the foot in children of early age. *Detskaya khirurgiya*. 2004; 1: 16–18. (In Russ.)]

10. Малахов О.А., Жердев К.В., Лола В.В. Метод хирургического лечения плоско-вальгусной деформации стоп с вертикальным тараном у детей. Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2010. С. 521. [Malakhov O.A., Zherdev K.V., Lola V.V. *Metod khirurgicheskogo lecheniya plosko-val'gusnoi deformatsii stop s vertikal'nym taranom u detei*. Materialy XIV kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy pediatrii». Moscow. 2010. P. 521. (In Russ.)]

11. Агаджанян В.В. Политравма. Лечение детей. Новосибирск: Наука, 2014. 246 с. [Agadzhanyan V.V. *Politravma. Lechenie detei*. Novosibirsk: Nauka; 2014. 246 p. (In Russ.)]

12. Соловьев А.Е. Детская хирургия. Рязань: РИО Рязанский ГМУ, 2016, 236 с. [Solov'ev A.E. *Detskaya khirurgiya*. Ryazan: Ryazan SMU; 2016. 236 p. (In Russ.)]

13. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. Детская хирургия. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. DOI: 10.33029/9704-5697-2-DHI-2020-1-704 [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., Zhidovinov A.A. *Detskaya khirurgiya*. Textbook. 2-nd ed., rev. and exp. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5697-2-DHI-2020-1-704.

14. Степина Э.А. Отдаленные результаты оперативного лечения плоско-вальгусной деформации стоп у детей за 1991–1995 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2003. № 4. С. 47–49. [Stepina E.A. Long-term results of surgical treatment of the flat-valgus deformity of the foot in children for 1991–1995. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya*. 2003; 4: 47–49. (In Russ.)]

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

<sup>1</sup>Тетелютина Ф.К., <sup>1</sup>Вахрушев Я.М., <sup>2</sup>Бадриева Ю.Н., <sup>1</sup>Петрунин П.М., <sup>1</sup>Валиев Р.Р., <sup>3</sup>Сушенцова Т.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: faina.tetelyutina@mail.ru

<sup>2</sup>БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», Ижевск, Россия (426011, г. Ижевск, ул. Ленина, 87б), e-mail: juliya-doc@mail.ru

<sup>3</sup>БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», Ижевск, Россия (426039, г. Ижевск, Воткинское шоссе, 57)

**Цель работы** – изучить изменения гемодинамики в различные сроки беременности у женщин с пролапсом митрального клапана (ПМК). Оценка состояния беременной осуществлялась совместно с кардиологом с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Для определения степени риска беременности и родов у женщины с пролапсом митрального клапана (ПМК) исследовали центральную гемодинамику до беременности, до 16, в 28–30 и в 37 и более недель беременности. При физиологически прогрессирующей беременности проводили ЭХО-КГ сканирование на аппаратах Acuson, Sonos-1000, Sim-5000 в различные сроки беременности у женщин с ПМК. Изучено функциональное состояние сердца у 137 беременных с ПМК и у 25 здоровых беременных. В динамике гестации происходит статистически значимое увеличение размеров митрального отверстия, скорости диастолического спада передней створки митрального клапана. Данные изменения способствуют увеличению размеров левого желудочка. Наиболее вероятные изменения гемодинамики сердца происходят в 28–30 недель беременности в связи с увеличением размеров левого предсердия, конечно-диастолического размера (КДР), конечно-систолического размера (КСР), конечно-диастолического объема (КДО), ударного объема (УО), фракции изгнания (ФИ). Возрастание нагрузки на сердце во время беременности у женщин с ПМК II–III ст. и сердечной недостаточностью усиливает пролабирование створок митрального клапана. Полученные данные являются основанием, что беременные с пролапсом митрального клапана должны наблюдаться в специализированном учреждении – БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр» министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Ключевые слова: беременность, пролапс митрального клапана, гемодинамика.

## FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AT VARIOUS STAGES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

<sup>1</sup>Tetelyutina F.K., <sup>1</sup>Vakhrushev Ya.M., <sup>2</sup>Badrieva Yu.N., <sup>1</sup>Petrinin P.M., <sup>1</sup>Valiev R.R., <sup>3</sup>Sushentsova T.V.

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Kommunarov St., 281), e-mail: faina.tetelyutina@mail.ru

<sup>2</sup>Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Russia (426011, Lenin St., 87b), e-mail: juliya-doc@mail.ru

<sup>3</sup>First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia (426039, Votkinskoe Shosse, 57)

**The aim of the research is to study hemodynamic changes in different periods of pregnancy in pregnant women with mitral valve prolapse. Materials and methods.** To assess the condition of the pregnant woman, she was examined by an obstetrician and a cardiologist using clinical, laboratory and instrumental methods. To assess the risk of pregnancy and childbirth in a woman with mitral valve prolapse (MVP), central hemodynamics was studied before pregnancy, before the 16th, at the 28–30th and at 37 or more weeks of pregnancy. With physiologically progressive pregnancy, ECHO-KG scanning was performed on Acuson, Sonos-1000, Sim-5000 at various stages of pregnancy in women with PMK. Cardiac output was studied in 137 pregnant women with PMK and in 25 healthy pregnant women. **Results.** During gestation, there is a statistically significant increase in the size of the mitral orifice, the rate of diastolic decline of the anterior flap of the mitral valve. These changes contribute to an increase in the size of the left ventricle. The most likely changes in the hemodynamics of the heart occur at the gestation period of 28–30 weeks with an increase in the size of the left atrium, end-diastolic size (CDR), end-systolic size (CSR), end-diastolic volume (CDR), stroke volume (UO), ejection fraction (FI). An increase in the load on the heart during pregnancy in women with grade II-III MVP and heart failure increases the prolapse of the mitral valve flaps. **Conclusion.** The data obtained show that pregnant women with mitral valve prolapse should be managed in a specialized medical institution – Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic.

Keywords: pregnancy, mitral valve prolapse, hemodynamics.

### Введение

Проблема пролапса митрального клапана (ПМК) при гестации остается актуальной прежде всего в

связи с его широкой распространенностью в общей популяции (1,8–38%) и тяжестью осложнений [1, 2]. Spartalis V. et al. (2017) по результатам эхокардиограмм

выявили ПМК у 11 из 120 беременных [3]. Данная патология чаще встречается у женщин в возрасте 20–29 лет. Возможно, это обусловлено тем, что эстрогены оказывают большое влияние на превращение фибробластов в функционально неактивные клетки – фиброциты и приостанавливают образование коллагена в соединительной ткани [4, 5]. В гестационном периоде возникают функциональные, но достаточно выраженные изменения гемодинамики и метаболизма, особенно водно-электролитного обмена, требующие от сердечно-сосудистой системы усиленной работы и нередко ухудшающие течение ПМК [6–8].

Бакашвили Ш.Б. (2010) указывает, что 80% беременных с ПМК имеют жалобы на перебои в работе сердца и частые сердцебиения, у которых в 50% была сердечная недостаточность [9]. Наличие аритмий напрямую зависит от степени тяжести ПМК. Первая степень тяжести аритмии чаще выявляется во вторую половину беременности, а вторая степень тяжести – в первую половину беременности. Причем отмечено, что в 20% аритмии при беременности не вызвали субъективных ощущений и выявлялись лишь при обследовании на ЭКГ. В то же время при регургитации крови на клапан возникают потенциально опасные для жизни женщины нарушения сердечного ритма, возможное присоединение инфекционного эндокардита, разрыв хордальных нитей и эмболии мелких ветвей сосудов головного мозга [10–12].

По данным ряда авторов, на фоне увеличения объема циркулирующей крови, возрастания конечного диастолического объема левого желудочка, способствующего увеличению степени натяжения хорд, снижается пролабирование створок клапана. С увеличением срока беременности происходит возвращение степени их пролабирования или даже увеличения ее перед родами и в послеродовом периоде по окончании периода максимальной нагрузки на сердце [13]. Имеются многочисленные данные, что беременность сопровождается ухудшением сократительной функции митрального клапана (МК), возрастанием степени митральной регургитации и дилатацией левых отделов сердца. Нарастание степени пролабирования створок МК особенно выражено у беременных с дефицитом массы тела во втором триместре беременности.

Регургитация крови на клапан при ПМК II–III ст. способствует нарушению сердечного ритма, с чем нередко связана проблема внезапной смерти [14].

Патологические изменения в структуре основных компонентов в соединительной ткани МК и гемодинамические нарушения способствуют возникновению осложнений в течение всей беременности. В ранние сроки возникают рвота беременных и угроза выкидыша. Во втором и третьем триместре выявляются истмико-цервикальная недостаточность, угроза преждевременных родов, преэклампсия, плацентарная недостаточность. Роды осложняются преждевременным отхождением околоплодных вод, различными аномалиями родовой деятельности, травматизацией мягких тканей родовых путей [9, 15]. Высокая частота плацентарной недостаточности у беременных с ПМК клинически проявляется гипоксией, задержкой роста плода и рождением каждого четвертого новорожденного с гипотрофией, признаками морфофункциональной незрелости [15].

Изучение гемодинамических изменений в различные сроки беременности у женщины с ПМК по-

зволяет разработать мероприятия, снижающие частоту нарушений со стороны соматического здоровья, осложненной гестации, и улучшить исход для матери, плода и адаптации новорожденного.

Цель исследования: изучить изменения гемодинамики в различные сроки беременности у женщин с пролапсом митрального клапана.

## Материал и методы

В период исследования под нашим наблюдением находились 162 беременные. Из них 137 пациенток с ПМК, из них с ПМК I степени – 81 (группа сравнения) и с ПМК II–III степени тяжести – 56 (основная группа). Критерии включения в группу наблюдения: пролапс митрального клапана I–III степени тяжести, возраст от 19 до 38 лет. Критерии исключения из группы наблюдения: хроническая соматическая патология в стадии декомпенсации; врожденные или приобретенные пороки сердца; оперированные пороки сердца; беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; возраст младше 17 и старше 41 года. Контрольная группа представлена 25 беременными без ПМК. Возраст пациенток находился в диапазоне от 19 до 38 лет. Средний возраст в группах 25,2 (0,6), 25,9 (1,1), 26,1 (1,3) года не отличается.

Для оценки состояния беременной наблюдение осуществлялось совместно с кардиологом. Применялись клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Определение степени риска беременности и родов у женщины с ПМК основывалось на исследовании центральной гемодинамики до 16, в 28–30 и 37 и более недель беременности. ЭХО-КГ сканирование проводили на аппаратах Acuson, «Sonos-1000», «Sim-5000» в различные сроки беременности у женщин с ПМК. Полученные данные сопоставляли с гемодинамическими показателями до беременности и без ПМК.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман (2014). Для анализа полученных данных использовали «Bios fat Statistica 6.0». Определялось процентное содержание ряда данных (%). Проверка гипотезы о нормальности распределения случайной величины проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка значимости различий количественных данных основывалась на использовании t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Рассчитывали среднее арифметическое отклонение M (SD). Критическим уровнем значимости принимали значение  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Каждая вторая обследуемая по профессии была служащая – 46,0 (3,2), 50 (4,5) и 47 (4,6). По уровню образования лидировали пациентки с высшим образованием – 60,3 (3,2), 62,9 (4,3), 61,3 (4,6). Большинство были в браке – 88,8 (3,2), 90,4 (4,2) и 91,3 (4,4) и проживали в городе (77,4; 78,3; 72,7%). Группы пациенток по социальному положению были сопоставимы.

При объективном исследовании у всех беременных были выявлены наиболее частые жалобы на кардиалгии. Из общего количества беременных с пролапсом митрального клапана у 33 пациенток (24,1%) наблюдалась дыхательная недостаточность, у 62 (45,3%) – изменения ритма и у 73 (53,3%) –

диспноэ. Обращает внимание, что у 20 женщин (14,6%) нарушения ритма сердца были до настоящей

беременности, а у 42 (30,7%) они впервые появились на фоне беременности (таблица 1).

Таблица 1

### Структура нарушений ритма у беременных с пролапсом митрального клапана

Варианты нарушений ритма	До настоящей беременности (n = 20)		На фоне настоящей беременности (n = 42)		Всего (n = 137)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Желудочковая экстрасистолия	6	4,4	18	13,1	24	17,5
Суправентрикулярная экстрасистолия	4	2,9	3	2,2	7	5,1
Синусовая тахикардия	5	3,6	13	9,5	18	13,1
AV-узловая тахикардия	1	0,7	1	0,7	2	1,5
Мерцательная аритмия	1	0,7	1	0,7	2	1,5
Блокада СА, AV-узлов, ножек пучка Гиса	1	0,7	3	2,2	4	2,9
Синдром WPW и укороченного PQ	2	1,5	3	2,2	5	3,6

Среди нарушений ритма сердца на первом месте нами выявлена желудочковая экстрасистолия (17,5%) 0–1 градации по Lown у 16 женщин, 1–2 градации у 5 и 3–4 градации – у 3 беременных, на втором месте – синусовая тахикардия (13,1%) с выраженным субъективным изменением самочувствия. Кроме того, течение беременности осложнилось манифестацией суправентрикулярной экстрасистолии у 7 пациенток. Среди нарушений ритма сердца, констатированных до беременности, были диагностированы желудочковая экстрасистолия 0–1 градации по Lown (6 – 4,4%), синусовая тахикардия (5 – 3,6%) и суправентрикулярная экстрасистолия (4 – 2,9%).

Во время настоящей беременности в 3 раза возросла частота желудочковой экстрасистолии (13,1%), синусовой тахикардии – в 2,6 раза (2,5%).

Нами выявлено, что у одной беременной впервые возникла AV-узловая пароксизмальная тахикардия, у одной – мерцание предсердий, у одной AV-блокады II степени, а также по одному случаю блокады ножек пучка Гиса. Синдром WPW и укороченного PQ был выявлен у 34 беременных (24,8%). Таким образом, беременность при ПМК у 62 пациенток (45,3%), т.е. у каждой второй, сопровождалась появлением таких нарушений ритма сердца, как желудочковая экстрасистолия и синусовая тахикардия, одинаково встречающихся как у беременных с регургитацией на клапан, так и без нее.

Анализ динамики функционального класса сердечной недостаточности в динамике гестации выявил, что подавляющее число беременных с ПМК имели ФК I (рис. 1).

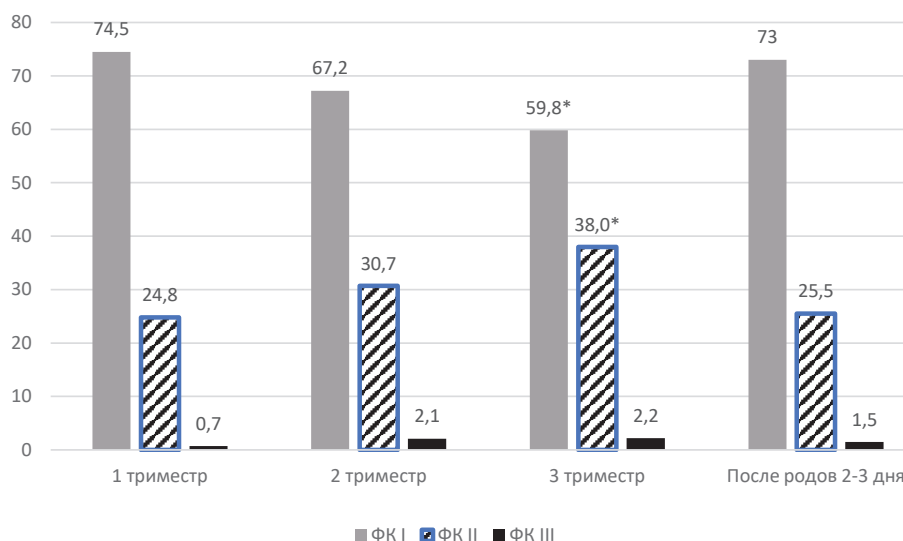


Рис. 1. Характеристика сердечной недостаточности у беременных с ПМК М (SD), %

Примечание: \* уровень статистической значимости –  $p \leq 0,05$  по сравнению с I триместром.

Следует указать, что со второго триместра число беременных с ФК II возросло статистически значимо, в III триместре – до 38,0%, что указывает на увеличение нагрузки на сердце, сопровождающейся нарастанием сердечной недостаточности и снижением числа

беременных с ФК I до 59,8% ( $p < 0,05$ ), и увеличение перед родами пациенток с ФК III в 3 раза. На 2–3-й день после родов функциональный класс сердечной недостаточности у рожениц с ПМК соответствовал таковому в I триместре беременности ( $p > 0,05$ ).

Обращает внимание, что течение беременности у женщин с ПМК перед родами характеризовалось усилением сердечной недостаточности только при наличии регургитации на митральный клапан. У большинства беременных наблюдалась хорошая адаптация сердечно-сосудистой системы к беремен-

ности, что проявлялось отсутствием нарастания сердечной недостаточности.

Изменения центральной гемодинамики, выявленные нами при исследовании, зависящие от выраженности пролапса митрального клапана, приведены в таблице 2.

Таблица 2

## Показатели гемодинамики у беременных с ПМК I степени по данным ЭХО-КГ М (SD)

Показатель	Контрольная группа n = 25	Группа сравнения n = 81			Уровень значимости p ≤ 0,05
		до 16 недель	28–30 недель	37 недель и более	
	1	2	3	4	
Размеры	МК				
МО (см)	2,55 (0,22)	2,98 (0,06)	3,03 (0,07)	3,22 (0,07)	1–2, 3, 4 p ≤ 0,05
	1,42 (0,02)	1,127 (0,04)	1,13 (0,05)	1,04 (0,02)	
СРДС ПС (мм/сек.)	138,0 (4,62)	102,21 (3,82)	124,42 (2,61)	126,32 (4,51)	1–2, 3, 4 2–3, 4 p ≤ 0,05
ДРС (см)	2,04 (0,04)	2,10 (0,03)	2,01 (0,04)	1,92 (0,06)	–
АК					
ДК (см)	1,83 (0,02)	1,86 (0,06)	1,82 (0,04)	1,87 (0,07)	–
ДСВ (см)	2,75 (0,02)	2,76 (0,04)	2,67 (0,02)	2,71 (0,07)	–
ДВО (см)	3,83 (0,08)	3,86 (0,08)	3,82 (0,07)	3,86 (0,08)	–
ЛК					
ДК (см)	1,40 (0,02)	1,42 (0,07)	1,48 (0,07)	1,46 (0,04)	–
ДС (см)	2,36 (0,03)	2,35 (0,04)	2,38 (0,05)	2,34 (0,04)	–
СРДР ПК (мм/сек.)	211,52 (2,77)	208,5 (2,40)	212,6 (2,71)	212,8 (3,21)	–
Камеры сердца					
ЛП (см)	3,55 (0,06)	3,48 (0,07)	3,62 (0,06)	3,67 (0,04)	1–2, 3, 4 2–3, 4 p ≤ 0,05
МП (см)	3,74 (0,10)	3,60 (0,04)	3,63 (0,06)	3,61 (0,05)	–
КДР (см)	4,42 (0,04)	4,48 (0,03)	4,51 (0,02)	4,50 (0,05)	–
КСР (см)	3,78 (0,03)	3,72 (0,07)	3,91 (0,04)	3,97 (0,02)	–
КДО (мм)	105,32 (1,05)	112,34 (1,81)	138,41 (2,12)	139,52 (2,71)	1–2, 3, 4 p ≤ 0,05
УО (мл)	76,31 (1,98)	79,52 (1,22)	87,07 (2,41)	87,93 (2,17)	1–2, 3 p ≤ 0,05
ФИ (%)	64,2 (1,93)	68,2 (2,42)	71,2 (2,71)	70,0 (1,94)	–
Толщина					
МЖП (см)	7,22 (0,02)	7,14 (0,11)	7,12 (0,03)	7,43 (0,14)	–

В первом триместре беременности по данным эхокардиографии диагностировано, что у всех беременных пролабирование створок МК было до 7 мм. Во втором триместре беременности пролабирование створок МК до 7 мм наблюдалось у 68 беременных (84,0%), и у 13 (26,0%) пролабирование было более 8 мм. В третьем триместре беременности изменение створок МК в сравнении с изменениями второго триместра беременности осталось прежним.

Нами выявлено, что размеры отверстия МК у женщин, страдающих ПМК, в течение беременности по отношению к здоровым беременным достоверно увеличены. Данные изменения нарастали с увеличением срока беременности (p < 0,05). На фоне нарушения движения створок МК наблюдалось статистически значимое уменьшение скорости диастолического спада передней створки, особенно в ранних сроках беременности, до 102,2 (3,8) см (p < 0,05), с увеличением в по-

следующие сроки беременности. Однако даже перед родами данный показатель не соответствовал таковому группы контроля (p < 0,05). Значимых изменений АК у женщин с ПМК в течение гестации нами не было выявлено. Увеличение значений диаметра кольца и ствола легочной артерии было незначительным. Нарушение гемодинамики у больных, страдающих ПМК I степени, повлекло за собой статистически значимое увеличение поперечного размера левого предсердия в течение всей беременности (p < 0,05). Увеличение размеров ЛЖ было выявлено у всех пациенток с ПМК I степени.

Выявленное нами отсутствие значимости при увеличении УО в течение беременности свидетельствует о хорошей адаптации сердца к беременности у больных с ПМК I степени.

Состояние гемодинамики статистически значимо ухудшалось у женщин с нарастанием тяжести проявления ПМК (таблица 3).

Показатели гемодинамики у беременных с ПМК II–III степени тяжести М (SD)

Показатель	Контрольная группа n = 25	Основная группа n = 56			Уровень значимости p ≤ 0,05
		до 16 недель	28–30 недель	37 недель и более	
	1	2	3	4	
Размеры	МК				
МО (см)	2,55 (0,22)	3,01 (0,09)	3,37 (0,07)	3,02 (0,08)	1 – 2, 3, 4 2–3 3–4 p < 0,05
	1,42 (0,02)	1,212 (0,03)	1,318 (0,07)	1,244 (0,05)	
СРДС ПС (мм/сек.)	138,0 (4,62)	108,82 (4,74)	122,28 (3,71)	129,23 (5,91)	1 – 2, 3, 4 2 – 3, 4 p ≤ 0,05
ДРС (см)	2,04 (0,04)	1,94 (0,07)	2,08 (0,06)	2,04 (0,09)	–
АК					
ДК (см)	1,83 (0,02)	1,87 (0,07)	1,90 (0,07)	1,83 (0,05)	–
ДСВ (см)	2,75 (0,02)	2,68 (0,03)	2,70 (0,09)	2,74 (0,04)	–
ДВО (см)	3,83 (0,08)	3,87 (0,09)	3,90 (0,06)	3,85 (0,05)	–
ЛК					
ДК (см)	1,40 (0,02)	1,47 (0,05)	1,52 (0,07)	1,49 (0,05)	3 p < 0,05
ДС (см)	2,36 (0,03)	2,37 (0,04)	2,39 (0,05)	2,37 (0,06)	–
СРДР ПК (мм/сек.)	211,52 (2,77)	219,47 (3,72)	245,42 (4,74)	220,18 (2,81)	1–3 p ≤ 0,05
Камеры сердца					
ЛП (см)	3,55 (0,06)	3,68 (0,04)	3,81 (0,02)	3,69 (0,05)	1 – 3 p ≤ 0,05
МП (см)	3,74 (0,10)	3,69 (0,07)	3,71 (0,05)	3,68 (0,07)	–
КДР (см)	4,42 (0,04)	4,57 (0,08)	5,12 (0,09)	4,65 (0,07)	1–3 p ≤ 0,05
КСР (см)	3,78 (0,03)	3,78 (0,09)	4,07 (0,07)	3,87 (0,07)	1 – 3 p - 0,05
КДО (мм)	105,32 (1,05)	120,07 (2,11)	140,54 (2,70)	144,53 (2,90)	1 – 2, 3, 4 2 – 3, 4 p < 0,05
УО (мл)	76,31 (1,98)	80,21 (1,72)	88,72 (2,81)	86,54 (2,74)	1–3 2–3 p < 0,05
ФИ (%)	64,2 (1,93)	70,82 (1,71)	72,03 (2,51)	71,28 (1,90)	1 – 2, 3, 4 p < 0,05
Толщина					
МЖП (см)	7,22 (0,02)	7,24 (0,22)	7,49 (0,14)	7,28 (0,90)	1–3 p < 0,05

В ранние сроки беременности у 54 беременных (94,6%) пролабирование створок МК было более 8 мм и у 2 беременных (1,4%) – более 11 мм. Из 56 у 11 беременных (19,6%) створки МК были утолщенными и дискордантными в диастолу. У 9 пациенток (16,1%) подвижность задней створки была ограниченной. У 5 беременных (8,9%) движение створок было дискордантным. У 6 больных (10,7%) отмечена пушистость створок. В 3 случаях (5,4%) диагностированы многочисленные сигналы с концов створок, что свидетельствует о перенесенном когда-то в прошлом вальвулите. В третьем триместре беременности у одной (1,8%) исчезли нарушения движения створок МК.

Увеличение размеров МО статистически значимо наблюдалось при наличии сердечной недостаточности ФК II и особенно во втором триместре беременности – 3,37 (0,07) см.

Снижение скорости диастолического спада передней створки было более выраженным при увеличении срока гестации и нарастании сердечной недостаточности и особенно в первом триместре беременности 108,82 (4,74) мм/сек. (p < 0,05). Мы считаем, что адаптационные возможности со стороны МК у пациенток с ПМК в течение беременности при увеличении объема циркулирующей крови, включении третьего круга кровообращения недостаточны и, особенно, это проявляется при некомпенсированном вторичном ПМК с выраженной регургитацией крови на клапан.

У одной беременной, имеющей сочетание ПМК с НАК I степени с явлениями сердечной недостаточности ФК II, диаметр кольца аорты был равен 2,28 см.

Скорость диастолического открытия ЛК у беременных, страдающих ПМК II степени тяжести с явлениями сердечной недостаточности ФК II–III, была

статистически значима в сравнении со здоровыми женщинами. Наиболее выраженными эти изменения были в сроке 28–30 недель беременности 245,42 (4,74) мм/сек. Волна «а» была сохранена у 18 беременных (32,1%), сглажена у 20 пациенток (35,7%), у 7 беременных (12,5%) – отрицательной. У 11 беременных (19,6%) была положительной и клинически наблюдалась легочная гипертензия. У 5 женщин (8,9%) во втором триместре беременности волна «а» перешла в сглаженную.

Диагностированное нами достоверное увеличение скорости раннего диастолического открытия ЛК у беременных, страдающих ПМК II степени тяжести с явлениями сердечной недостаточности ФК II, возможно, обусловлено изменениями в связи с беременностью. Это подтверждается наиболее выраженными изменениями ритма сердца во втором триместре беременности с последующей их нормализацией по отношению к практически здоровым пациенткам.

Статистически значимым было увеличение левого предсердия у пациенток с ПМК II степени с явлениями сердечной недостаточности ФК II в первом триместре беременности 3,81 (0,02) см по отношению к беременным с компенсированным состоянием. Наблюдаемое нами увеличение размеров ЛЖ было диагностировано у всех беременных с ПМК. Нарастание КСР у пациенток с ПМК II степени тяжести с явлениями сердечной недостаточности ФК II более выражено было в 28–30 недель – 4,07 (0,04) см ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что указанные выше параметры гемодинамических изменений даже при их возрастании не выходили за пределы нормальных значений.

Нами выявлено, что увеличение фракции изгнания достоверно значимым было только по отношению к здоровым женщинам, что в большей степени подтверждает гиперкинетический тип гемодинамики.

Во втором триместре частота регургитации II степени констатируется у 27 беременных (48,2%) и в третьем – у 31 (55,4%).

## Заключение

В течение беременности у женщин, страдающих пролапсом митрального клапана, наблюдается статистически значимое возрастание размеров отверстия МК, скорости раннего диастолического спада передней створки МК, величина которых зависит от степени тяжести ПМК и определяет степень сердечной недостаточности. Указанные изменения влекут за собой увеличение размеров ЛЖ. В то же время отсутствие изменения УО в ранние сроки беременности и перед родоразрешением указывает на состояние компенсации левых отделов сердца. Наиболее выраженные гемодинамические изменения у больных с ПМК происходят в 28–30 недель беременности. Возрастание нагрузки на сердце во время гестации у пациенток с ПМК II–III степени и сердечной недостаточностью, особенно при вторичном ПМК, приводит к увеличению пролабирования створок МК и степени регургитации на МК. Полученные данные являются основанием для того, чтобы беременные с пролапсом митрального клапана наблюдались в специализированном учреждении с привлечением кардиолога, по показаниям врачей других специальностей.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература / References

1. Малев Э.Г., Реева С.И., Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана // Кардиология. 2016. № 1. С. 41. [Malev E.G., Reeva S.I., Zemtsovsky E.V. Mitral valve prolapse. *Cardiology*. 2016; 1: 41. (In Russ.)]
2. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Мартиросова А.Л. и др. Пролапс митрального клапана у беременных: акушерские риски и тактика ведения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16. № 1. С. 55–63. [Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Martirosova A.L. et al. Mitral valve prolapse in pregnant women: obstetric risks and management tactics. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (1): 55–63. (In Russ.)]
3. Spartalis V., Tzatzaki E., Voudris V. et al. Mitral valve prolapse: an underestimated of sudden cardiac death a current review of the literature. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9 (12): 5390–5398.
4. Ящук А.Г., Масленников А.В., Газизова Г.Х., Имельбаева А.Г., Жукова С.С. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Уфа, 2021. 150 с. [Yaschuk A.G., Maslennikov A.V., Gazizova G.H., Imel'baeva A.G., Zhukova S.S. Techenie beremennosti u zhenshchin s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani. Ufa, 2021. 150 p. (In Russ.)]
5. Амирасланов Э.Ю. Прогнозирование акушерских осложнений у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. М., 2014. 25с. [Amiraslanov E.Yu. Prognozirovanie akusherskikh oslozhenenii u patsientok s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani [dissertation]. Moscow. 2014. 25 p. (In Russ.)]
6. Гусева Е.С., Ларева Н.В., Старновская Е.Н. и др. Особенности кардиогемодинамики у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 2. С. 7–11. [Guseva E.S., Lareva N.V., Tarnovskaya E.N. et al. Features of cardiohemodynamics in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2013; 2: 7–11. (In Russ.)]
7. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., Балущкина А.А., Сухих Г.Т. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани // Клиническая экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2015. Т. 2. № 8. С. 47–52. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu., Balushkina A.A., Sukhikh G.T. Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Klinicheskaya eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*. 2015; 2 (8): 47–52. (In Russ.)]
8. Тетелютина Ф.К., Копысова Е.Д. Акушерская помощь женщинам с врожденными пороками сердца. Москва, 2021: 72 с. [Tetelyutina F.K., Kopysova E.D. *Akusherskaya pomoshh' zhenshinam s vrozhdennymi porokami serdtsa*. Moscow, 2021. 72 p. (In Russ.)]
9. Бакашвили Ш.Б. Дифференцированный подход к тактике ведения беременности у женщин с пролапсом митрального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 23 с. [Bakashvili Sh.B. *Differentsirovannyi podkhod k taktike vedeniya beremennosti u zhenshin s prolapsom mitral'nogo klapana*. [dissertation]. Moscow, 2010. 23 p. (In Russ.)]
10. Levy F., Iacuzio L., Civaia F., Dommerc C., Wautot F. et al. Influence of prolapse volume in mitral valve prolapse. *The American Journal of Cardiology*. 2021; 152.
11. Uzbekova N.R., Khuzhamberdiev M.A., Gofurov N.R. et al. Clinical and morphological peculiarities of mitral valve prolapse in connection tissue displosion // Мировая наука. 2018. Т. 4. № 13. С. 44–46. [Uzbekova N.R., Khuzhamberdiev M.A., Gafurov N.R. et al. Clinical and

morphological peculiarities of mitral valve prolapsus in connection tissue dispoision. *World science*. 2018; 4 (13): 44–46. (In Russ.)]

12. Масленников А.В., Ящук А.Г., Тимершина И.Р. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 3. С. 55–58. [Maslennikov A.V., Yaschuk A.G., Timerschina I.R. The course of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Meditinskii vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (3): 55–58. (In Russ.)]

13. Силаева Н.В., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность // *Modern Science*. 2021. № 5–2.

С. 69–73. [Silava N.V., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Undifferentiated connective tissue dysplasia and pregnancy. *Modern Science*. 2021; 5–2: 69–73. (In Russ.)]

14. Abinader E.G. Mitral valve prolapse and thromboembolic events. *Ist. Med. Assoc. J*. 2001; 3 (7): 550.

15. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Bednyagin L.A., Khovkhaeva P.A., Donnikov A.E. et al. Significance of detoxification system gene polymorphisms in preeclampsia // *Акушерство и гинекология*. 2016. Т. С. 8–13. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Bednyagin L.A., Kovaleva P.A., Donnikov A.E. [et al.] Significance of detoxification system gene polymorphism in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2016; 2: 8–13. (In Russ.)]

УДК618.3-06

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-38-42

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Черепанова Н.А.

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия, (420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36), e-mail: nat26@list.ru

Проведено теоретическое обоснование возможностей динамического контроля у беременных сердечно-сосудистого индекса (ССИ) – отношения среднего артериального давления к пульсу на основании данных литературы. Для нормально протекающей беременности значения ССИ определены в пределах 0,9–1,2. Оценка объема микроциркуляции (ОМЦ) у беременных проводится по следующим критериям: 1-я степень снижения ОМЦ – ССИ от 1,3 до 1,5; 2-я степень – ССИ от 1,5 до 1,7, 3-я критическая степень – ССИ больше 1,7. Цель исследования: определение клинических возможностей использования ССИ у пациенток с разными видами артериальной гипертензии и нарушением маточно-плацентарного кровотока (МПК). Обследованы 264 беременные: 25 с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 56 – с гестационной артериальной гипертензией (ГГ), 34 – с преэклампсией и 149 пациенток с физиологическим течением беременности. ССИ был просчитан всем пациенткам при каждой явке и в рамках самоконтроля с автоматическим расчетом в программе Excel. Показано, что при физиологическом течении гестации наблюдались стабильные значения ССИ на протяжении всей беременности в диапазоне от 0,9 до 1,2 с незначимым снижением к третьему триместру. У беременных с преэклампсией и гестационной гипертензией отмечался рост ССИ выше 1,3 в третьем триместре, значимо отличающийся от контрольной группы. Среди беременных с ХАГ показатели ССИ были сопоставимы с контролем во всех триместрах. Повышение ССИ выше 1,3 в 94% случаев было ассоциировано с нарушением МПК, что позволяет использовать его как скрининговый инструмент оценки периферического, в том числе плацентарного, кровотока.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый индекс, преэклампсия, гестационная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия.

## CARDIOVASCULAR INDEX IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION. NEW FORMS OF USAGE

Cherepanova N.A.

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36), e-mail: nat26@list.ru

A theoretical justification has been made to determine possibilities of dynamic control in pregnant women having the cardiovascular index (CVI) – the ratio of average blood pressure to pulse based on the review of literature. For normal pregnancy, CVI values are defined within 0.9-1.2. The microcirculation volume (MCV), is estimated according to the following criteria: 1st degree of MCV -SVI reduction from 1.3 to 1.5; 2nd – from 1.5 to 1.7, 3rd critical degree – more than 1.7. The aim of the study is to determine the clinical possibilities of using CVI in patients with different types of arterial hypertension. 264 pregnant women were examined: 25 with chronic arterial hypertension (HAG), 56 with gestational arterial hypertension (GG), 36 with preeclampsia and 149 patients with physiological course of pregnancy. CVI was calculated to all patients at each visit and as part of self-monitoring with automatic calculation in the Excel program. It was shown that in the physiological course of gestation, stable CVI values were observed throughout pregnancy in the range from 0.9 to 1.3 with a slight decrease by the third trimester. It was observed, there was an increase in CVI over 1.3 in the third trimester of pregnant women with preeclampsia and gestational hypertension, and this number was significantly different from the control group.



**Among pregnant women with HAG, CVI rates were comparable to control measurements in all trimesters. An increase in CVI over 1.3 in 94% of cases was associated with impaired IPC, which allows to use it as a screening tool for assessing peripheral, including placental, blood flow.**

Keywords: cardiovascular index, preeclampsia, gestational hypertension, chronic hypertension.

### Введение

Артериальная гипертензия у беременных всегда являетсястораживающим симптомом, ассоциируясь с серьезными неблагоприятными перинатальными исходами. В то же время у части пациенток даже при значительном повышении артериального давления отмечается физиологическое течение беременности и рождение здорового ребенка [1]. Артериальной гипертензией (АГ) считается состояние, при котором повышение систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм [2].

Артериальное давление (АД) – вид кровяного давления, которое оказывает кровь на стенки артерий, и зависит от величины сердечного выброса и тонуса артериальной стенки [3]. Являясь одним из важных параметров жизнедеятельности организма, уровень АД, однако, не позволяет полноценно судить о состоянии кровоснабжения органов и тканей, так как на его уровень влияют показатели работы сердца (фракция выброса и минутный объем), количество и вязкость циркулирующей крови, возраст, положение тела, эмоции, величина сосудистого сопротивления [4]. При одном и том же АД изменение объема периферического кровообращения и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) осуществляется посредством изменения пульса [5]. При беременности из-за увеличения площади кровообращения с ростом плода и плаценты развивается физиологическая тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) к концу беременности возрастает на 15–20 уд./мин. Происходит снижение ОПСС в среднем на 12–34%, на 33–50% увеличивается минутный объем (МО) сердца, достигая максимума на 26–32-й неделе [6, 7]. Регуляция объема микроциркуляции крови осуществляется в основном деятельностью артериоло-венулярных шунтов, меняя просвет которых под воздействием биологически активных веществ, организм способен увеличить или уменьшить количество крови, протекающей через капилляры, где происходит весь нутритивный обмен [5, 8]. Это, в свою очередь, приводит к изменению периферического сопротивления и отражается на значениях среднего АД и пульса [9]. Учет не только автономных результатов измерения, но и их соотношения, позволит вычислить новые параметры и извлечь дополнительную информацию из данных обследования. Эти соотношения в виде различных индексов давно используются в различных отраслях медицины.

Например, вычисление шокового индекса Альговера путем деления частоты пульса на АД систолическое (САД) применяется для экспресс-диагностики шока при значениях менее 1 [10].

Вегетативный индекс Кердо [(ВИК, или V.I., или KI) рассчитывается по формуле:  $KI = [1 - \text{ДАД} (\text{диастолическое АД}) / \text{Пульс}] * 100$ . При вегетативном равновесии индекс близок к нулю. При преобладании ваготонии KI имеет отрицательный знак, симпатикотонии – положительный. Его динамика зависит от успешности проводимого лечения [11].

Индекс эффективности кровообращения – ИЭК = ЧСС, деленная на пульсовое давление (где

пульсовое давление = САД – ДАД – позволяет контролировать реакцию сердечно-сосудистой системы на выполненную тренировочную нагрузку [12].

Все перечисленные индексы не нашли широкого применения в акушерской практике. Вероятно, потому, что при их расчете учитывается либо систолический, либо диастолический компонент АД, либо оба, но в единичном значении. В то время, как для оценки эффективного давления, прогоняющего кровь через системные органы, необходимо среднее АД (СрАД), которое учитывает, что 2/3 сердечного цикла приходится на диастолу [13] и рассчитывается по формуле  $\text{СрАД} = \text{САД} + 2 \text{ДАД} / 3$ . Нормальными считаются показатели от 70 до 110 мм рт. ст. Среднее АД соотносится с минутным объемом (МОК) и общим периферическим сопротивлением (ОПС):  $\text{СрАД} = \text{МОК} * \text{ОПС}$  [6, 13].

Примером использования функциональных зависимостей параметров гемодинамики является вычисление минутного объема крови (МОК) и сердечного индекса (СИ). За одну систолу при ритме сокращений 70–75 в 1 мин. сердце выбрасывает в аорту 60–70 мл крови – это систолический объем крови (СО). Умножив его на число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 мин., получим минутный объем крови (МОК), равный 4,5–5,0 л. Сердечный индекс – это отношение МОК в л/мин. к поверхности тела в м<sup>2</sup>. Сердечный индекс в условиях основного обмена у здорового человека в среднем равен  $3,2 \pm 0,3$  л/мин. [13]. Его показатели за короткий период времени являются стабильными и коррелируют с ЧСС. Объем микроциркуляции (ОМЦ) зависит и от деятельности сердца, и от уровня среднего АД. При повышении сосудистого сопротивления в артериальном отделе сердечно-сосудистой системы с ростом АД увеличивается частота сердечного сокращения, обеспечивая сохранение адекватного объема капиллярного кровообращения. Следовательно, на основе динамического анализа отношения АД среднего к частоте сердечных сокращений можно оценить МОК и деятельность функциональной системы (ФС) регуляции ОМЦ. [6, 13]. Этот критерий с учетом того, что в деятельности данной функциональной системы большое значение имеют ЧСС и значение АД, назван сердечно-сосудистым индексом (ССИ) [14].

Для нормально протекающей беременности значение ССИ находится в пределах 0,9–1,2. Оценку снижения объема микроциркуляции, в том числе и плацентарной перфузии, можно производить по следующим критериям:

1-я степень снижения – ССИ от 1,3 до 1,5. 2-я степень снижения – от 1,5 до 1,7. 3-я степень снижения, критическая степень, – ССИ больше 1,7 [14]. ССИ в скрининговом режиме быстро, легко и надежно определяет интенсивность объема микроциркуляции, отражая тяжесть гемодинамических изменений.

Целью настоящего исследования явилось определение клинических возможностей использования ССИ у пациенток с разными видами артериальной гипертензии. Для достижения поставленной цели определены задачи: 1. Установить динамику изменения ССИ на протяжении гестации у пациенток с

преэклампсией, хронической и гестационной артериальной гипертензией в сравнении с женщинами с физиологическим течением беременности. 2. Выявить частоту нарушения маточно-плацентарного кровотока (МПК) среди пациенток с разными видами артериальной гипертензии и сопоставить значения ССИ у пациенток с нарушением и без нарушения МПК.

### Материал и методы

Проведено исследование значений ССИ у 115 пациенток с различными формами артериальной гипертензии в III триместре беременности (основная группа) в сравнении со 149 здоровыми женщинами, имеющими нормальные цифры АД и физиологическое течение беременности (контрольная группа). Пациентки основной группы разделены на 3 подгруппы:

1 подгруппа – 25 беременных с хронической артериальной гипертензией.

2 подгруппа – 56 женщин с гестационной артериальной гипертензией.

3 подгруппа – 34 пациентки с преэклампсией.

Методы статистической обработки материала: статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 6». Статистически значимые различия вычислялись с использованием анализа четырехпольных таблиц (критерий хи-квадрат) и при помощи критериев Стьюдента для парных наблюдений. При сравнении средних величин (M) значений в группах вычислялось стандартное отклонение (SD). Для каждого проведенного анализа статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

Беременные наблюдались и обследовались в соответствии с приказом 1130н. Кроме того, всем женщинам при каждой явке был просчитан ССИ. С 32 недель производился его автоматический расчет на встроенном модуле аппарата КТГ при каждом снятии кардиотокограммы. Также проводилось вычисление ССИ в программе Excel пациентками при ежедневном самоконтроле АД и пульса. При наблюдении за беременными анализировались как показатели ССИ, так и его динамика со сроком беременности.

### Результаты и их обсуждение

При анализе ССИ у 264 беременных оказалось, что в I–II триместрах беременности у 260 (98%) беременных он находился в пределах нормальных значений – от 0,9 до 1,2. У 4 (2%) женщин наблюдалось регулярное повышение ССИ от 1,3 до 1,5, начиная с ранних сроков беременности.

В III триместре беременности значения ССИ в диапазоне от 0,9 до 1,2 находились у 166 (63%) женщин. У 98 (37%) пациенток зарегистрировано неоднократное повышение показателя в пределах 1,3–1,9. Из них от 1,3 до 1,5 – у 85 (87%), от 1,3 до 1,7 – у 7 (7%), выше 1,7 – у 6 (6%) беременных. У 6 (6%) дебют повышения ССИ зафиксирован с 27–32-й недели, у 42 (42%) – с 33–34 недель, у 50 (50%) – после 35 недель.

При изучении значений ССИ выяснилось, что в первом триместре средние показатели ССИ в контрольной группе составили 1,03 (0,09), у пациенток первой подгруппы основной группы – 1,09 (0,11), второй подгруппы – 1,03 (0,09), третьей – 1,06 (0,10). Статистически значимой разницы не было ( $p > 0,05$ ).

Во втором триместре – 1,03 (0,08), 1,09 (0,11), 1,1 (0,09) и 1,13 (0,12) соответственно, и также были сопоставимы в группах ( $p > 0,05$ ) (рисунок 1).

В третьем триместре – 1,0 (0,11), 1,04 (0,14), 1,45 (0,17) и 1,54 (0,11) соответственно (таблица 1). У беременных с гестационной гипертензией ( $p = 0,027$ ) и преэклампсией ( $p = 0,0011$ ) диагностированы значимо более высокие значения ССИ по сравнению с контрольной группой, тогда как у женщин с хронической артериальной гипертензией показатели значимо не различались ( $p = 0,82$ ).

Таким образом, у пациенток контрольной группы и беременных с хронической артериальной гипертензией наблюдались стабильные значения ССИ на протяжении беременности с тенденцией к понижению в третьем триместре ( $p > 0,05$ ), что определялось сопоставимыми значениями АД на фоне увеличения ЧСС с ростом срока беременности (рис. 1).

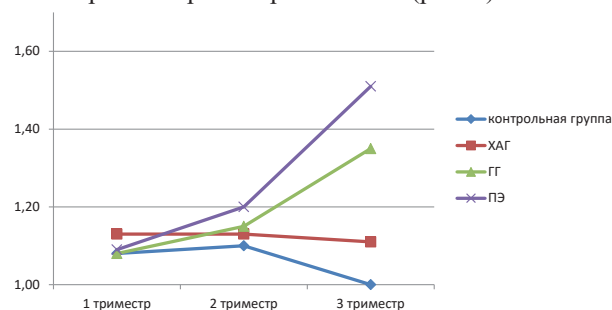


Рис. 1. Динамика изменения ССИ у пациенток исследуемых групп по триместрам

У женщин с гестационной гипертензией и преэклампсией показатели ССИ были сопоставимы между первым и вторым триместром ( $p > 0,05$ ), тогда как в третьем диагностирован его статистически значимый рост ( $p = 0,031$  и  $0,0019$ ) в сравнении с первым (рис. 1).

Значения ССИ у женщин второй ( $p = 0,026$ ) и третьей подгруппы ( $p = 0,0006$ ) в третьем триместре были значимо выше, чем у беременных контрольной группы. У пациенток этих подгрупп наблюдался рост АД в третьем триместре в сочетании с прогрессирующим урежением ЧСС (таблица 1).

При анализе значений ССИ в третьем триместре у пациенток исследуемых групп оказалось, что индексы находились в границах нормы у 147 (99%) из 149 беременных контрольной группы, у 23 (92%) – из 25 женщин первой подгруппы, у 8 (14%) из 56 пациенток второй подгруппы, и 1 (3%) из 34 – третьей подгруппы ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Таблица 1

Значения ССИ в третьем триместре беременности у обследованных пациенток

	Количество пациенток с повышением ССИ > 1,3	Диапазон значений ССИ в III триместре	Средние значения ССИ
Умеренная преэклампсия (n = 34)	32 (97%)	1,2–2,0*	1,54 (0,1)*
Гестационная артериальная гипертензия (n = 56)	48 (86%)	1,2–1,7*	1,45 (0,17)*

Хроническая артериальная гипертензия (n = 25)	2 (8%)	1,05-1,5	1,04 (0,14)
Беременные без гестац-онных осложнений (n = 149)	3 (2%)	0,8 до 1,3	1,0 (0,11)

\* $p < 0,05$  по сравнению с беременными контрольной группы.

Неоднократное повышение показателей ССИ выше 1,3 зафиксировано у 3 (2%) беременных контрольной группы, у 2 (8%) – с хронической артериальной гипертензией ( $p = 0,09$ ), у 48 (86%) пациенток с гестационной гипертензией ( $p < 0,001$ ), у 32 (97%) женщин с преэклампсией ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у беременных с преэклампсией и гестационной гипертензией ( $p < 0,001$ ) в третьем триместре статистически значимо чаще встречалось повышение ССИ выше 1,3 в сравнении с пациентками контрольной группы. Среди беременных с ХАГ встречаемость повышения ССИ выше нормы была сопоставима с контролем ( $p = 0,098$ ).

Учитывая, что ССИ отражает объем микроциркуляции и качество периферического, в том числе маточно-плацентарного, кровообращения, мы проанализировали частоту нарушения МПК в третьем триместре в группах и значения ССИ у пациенток с нарушением МПК.

Нарушение МПК в контрольной группе диагностировано у 4 (3%) пациенток, в основной – у 91 (80%) женщин ( $p < 0,001$ ): в первой подгруппе – у 2 (8%), во второй – у 49 (87%), в третьей – у 33 (97%).

Нарушение МПК, так же, как и повышение ССИ выше 1,3, значимо чаще установлено у пациенток с гестационной гипертензией ( $p < 0,001$ ) и преэклампсией ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. Частота нарушения МПК у беременных с ХАГ не имела значимой разницы с контрольной группой ( $p = 0,17$ ).

Из 95 женщин с нарушением МПК повышение ССИ выше 1,3 установлено у 88 (93%) беременных, и только у 6 (7%) значения были менее 1,3. Только у 4 беременных с повышением ССИ нарушением маточно-плацентарного кровотока не диагностировано (рис. 2).

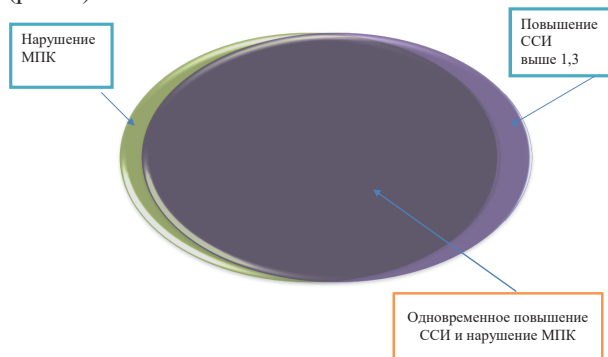


Рис. 2. Соотношение нарушения плацентарного кровотока и повышенных значений ССИ

Выявление у большинства пациенток с нарушением МПК повышения сердечно-сосудистого индекса позволяет предположить, что ССИ может служить скрининговым маркером диагностики и контроля нарушений МПК.

При самоконтроле пульса и АД пациенткой автоматический расчет ССИ, проводимый в программе Excel, позволяет своевременно заподозрить прогрессирование нарушений МПК и принять решение о тактике ведения, госпитализации и эффективности лечения.

Для демонстрации практического применения ССИ приведены примеры дневников контроля АД,

пульса с автоматическим расчетом среднего АД и ССИ у пациенток исследуемых групп в программе Excel (рис. 3–5).

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	дата		САД	ДАД	пульс	АД ср	ССИ
3	09.03.2020	утро	110	70	78	83,33	1,07
4	09.03.2020	вечер	109	69	76	82,33	1,08
5	10.03.2020	утро	112	71	78	84,67	1,09
6	10.03.2020	вечер	113	71	73	85	1,16
7	11.03.2020	утро	111	71	81	84,33	1,04
8	11.03.2020	вечер	111	66	84	81	0,96
9	12.03.2020	утро	114	72	87	86	0,99
10	12.03.2020	вечер	111	74	76	86,33	1,14
11	13.03.2020	утро	112	72	77	85,33	1,11
12	13.03.2020	вечер	111	73	80	85,67	1,07
13	14.03.2020	утро	115	77	88	89,67	1,02

Рис. 3. Пример контроля АД, пульса, ССИ у пациентки с нормальными показателями АД без нарушения МПК

Как видно из рисунка 3, у пациентки наблюдаются нормальные значения АД, пульса и ССИ. Беременность у данной женщины протекала без осложнений, завершилась срочными родами на сроке 39 недель рождением ребенка весом 3570 с оценкой по шкале Апгар 9 баллов.

	A	B	C	D	E	F	G
2	дата		САД	ДАД	пульс	АД Ср	ССИ
3	12.02.2020	утро	154	88	91	110	1,21
4	12.02.2020	вечер	148	83	98	104,667	1,07
5	13.02.2020	утро	136	88	92	104	1,13
6	13.02.2020	вечер	145	89	88	107,667	1,22
7	14.02.2020	утро	133	78	87	96,3333	1,11
8	14.02.2020	вечер	123	87	97	99	1,02
9	15.02.2020	утро	145	88	95	107	1,13
10	15.02.2020	вечер	150	99	110	116	1,05
11	16.02.2020	утро	150	91	96	110,667	1,15
12	16.02.2020	вечер	151	94	97	113	1,16
13	17.02.2020	утро	159	90	99	113	1,14

Рис. 4. Пример контроля АД, ССИ у пациентки с хронической артериальной гипертензией без нарушения МПК

У данной беременной (рис. 4), несмотря на регулярные подъемы АД, показатели ССИ находятся в пределах нормы. Роды произошли на сроке 40 недель. Ребенок весом 3640, оценка по шкале Апгар 9 баллов.

	A	B	C	D	E	F	G
2	дата		САД	ДАД	Пульс	АД ср	ССИ
3	10.10.2020	утро	132	78	78	96	1,23
4	10.10.2020	вече	128	76	77	93,33	1,21
5	11.10.2020	утро	136	88	76	104	1,37
6	11.10.2020	вече	134	84	72	100,7	1,4
7	12.окт	утро	133	78	66	96,33	1,46
8	12.10.2020	вече	123	87	73	99	1,36
9	13.10.2020	утро	145	88	76	107	1,41
10	13.10.2020	вече	150	99	80	116	1,45
11	14.10.2020	утро	150	91	76	110,7	1,46
12	14.10.2020	вече	151	94	77	113	1,47
13	15.10.2020	утро	150	96	66	114	1,73

Рис. 5. Пример контроля АД, пульса, ССИ у пациентки с преэклампсией и нарушением МПК

У данной пациентки наблюдается нарастание ССИ первоначально на фоне нормальных цифр АД. Беременная госпитализирована на сроке 35 недель с клиникой тяжелой преэклампсии в сочетании с ЗРП (задержкой роста плода) и нарушением МПК. Родоразрешена операцией кесарево сечение в 35–36 недель. Новорожденный массой тела 2100, с оценкой по шкале Апгар 7 баллов.

### Заключение

Таким образом, при физиологическом течении беременности наблюдаются стабильные значения ССИ на протяжении всей гестации в диапазоне от 0,9 до 1,2 с незначимым снижением к третьему триместру. У беременных с преэклампсией и гестационной гипертензией ( $p < 0,001$ ) статистически значимо чаще встречалось повышение ССИ выше 1,3 в третьем триместре в сравнении с пациентками контрольной группы. Среди беременных с ХАГ встречаемость повышения ССИ выше нормы была сопоставима с контролем ( $p = 0,098$ ).

Наличие в подавляющем большинстве случаев ассоциации нарушений МПК с повышением значений ССИ выше 1,3 позволяет предположить, что ССИ, отражающий снижение объема микроциркуляции и нарушение периферического кровообращения, свидетельствует о нарушении кровотока в плаценте – основном органе беременной женщины.

Контроль не только АД, но и пульса, а также их соотношения с расчетом ССИ в динамике беременности является эффективным скрининговым инструментом оценки периферического, в том числе плацентарного, кровотока, позволяющим организовать своевременную маршрутизацию беременных.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Сизова О.В., Радьков О.В., Колбасников С.В., Парамонова Е.К. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. № 6. С. 25–30. [Sizova O.V., Rad'kov O.V., Kolbasnikov S.V., Paramonova E.K. Chronic hypertension in pregnant women: prognosis and prevention of pregnancy complications; antihypertensive therapy policy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018; 18 (6): 25–30. (In Russ.)] doi.org/10.17116/rosakush20181806125].
2. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. 81 с. [Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki proteinuriya i gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. *Clinical recommendations*. 2021. 81 p. (In Russ.)]
3. Методы оценки состояния здоровья человека. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2018. 102 с. [Metody otsenki sostoyaniya zdorov'yu cheloveka. Kurgan: Kurganskii SMU; 2018. 102 p. (In Russ.)]

4. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 319. DOI: 10.1186/s13054-016-1485-0.

5. Духова Г.А. Методика определения и оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Методические указания. М.: МИИТ, 2014. 25 с. [Dukhova G.A. Metodika opredeleniya i otsenka funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy. *Methodological guidelines*. Moscow: МИТ; 2014. 25 p. (In Russ.)]

6. Стрюк Р.И., Мравян С.Р., Петрухин В.А. Кардиология: Национальное руководство. Беременность и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. № 4 (23). С. 51–61. [Stryuk R.I., Mravyan S.R., Petrukhin V.A. Cardiology: National Leadership. Pregnancy and cardiovascular diseases. *Cardiology: News. Opinions. Training*. 2019; 4 (23): 51–61. (In Russ.)]

7. Lacobaeus C., Andolf E., Thorsell M. et al. Longitudinal study of vascular structure and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49 (1): 46–53. DOI: 10.1002/uog.17326.

8. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015; 19 (3): S8. DOI: 10.1186/cc14726.

9. Grillo A., Salvi P., Furlanis G. et al. Mean arterial pressure estimated by brachial pulse wave analysis and comparison with currently used algorithms. *J. Hypertens*. 2020; 38 (11): 2161–2168. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002564.

10. Kamikawa Y., Hayashi H. Equivalency between the shock index and subtracting the systolic blood pressure from the heart rate: an observational cohort study. *BMC Emerg Med*. 2020; 20 (1): 87. doi.org/10.1186/s12873-020-00383-2.

11. Вагин Ю.Е., Деунежева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 1. С. 31–42. [Vagin Yu.E., Deunezheva S.M., Khlityna A.A. Kerdo vegetative index: role of initial parameters, areas and limitations of application. *Human physiology*. 2021; 47 (1): 31–32. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0131164620060120.

12. Хомяков Г.К. Индекс эффективности кровообращения (ИЭК) как показатель угнетения функционального состояния сердечно-сосудистой системы бегуна-стайера // Вестник Иркутского государственного технического университета. 2011. № 10. С. 342–346. [Khomyakov G.K. Blood circulation performance index as an indicator of depression of the functional state of stayer's cardiovascular system. *Vestnik Irkutskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2011; 10: 342–346. (In Russ.)]

13. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И. Гемомикроциркуляция и гемореология: характеристика, клиническое значение, методы исследования // Вестник Ивановской медицинской академии. 2008. Т. 13. № 1–2. С. 80–85. [Andrianova E.N., Ryvkin A.I. Hemomicrocirculation and hemorheology: characteristics, clinical significance, research methods. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2008; 13 (1–2): 80–85. (In Russ.)]

14. Драндров Г.Л. Функциональная плацентарная недостаточность. Чебоксары: ГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава Чувашии, 2007. 262 с. [Drandrov G.L. Funktsional'naya platsentarnaya nedostatochnost'. Cheboksary: Meditsinskii informatsionno-analiticheskii tsentr Minzdravsotsrazvitiya Chuvashii; 2007. 262 p. (In Russ.)].

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.248

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-43-46

## ВЛИЯНИЕ КУРСА СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>Базарбанина Е.А., <sup>1</sup>Степанова О.В., <sup>2</sup>Терешков П.П., <sup>2</sup>Шаповалов К.Г.

<sup>1</sup>ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» министерства здравоохранения Забайкальского края, Чита, Россия (672038, г. Чита, ул. Коханского, 7), e-mail: elenabazarbanina@gmail.com

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

**Цель исследования:** оценить влияние курса ингаляций препарата сурфактанта при бронхиальной астме на изменение уровня жирных кислот в составе конденсата выдыхаемого воздуха. Проведено экспериментальное, проспективное исследование влияния курса терапии препаратом сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) у 14 пациентов обоего пола с частично контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмой тяжелого течения, получающих кортикостероидную терапию, на изменение уровня жирных кислот в составе выдыхаемого воздуха. Сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха – по методу Сидоренко Г.И. и соавторов. Экстракцию липидов из конденсата выдыхаемого воздуха выполняли методом J. Folch и соавт. Метилловые эфиры жирных кислот получали методом W. Onkenhout и соавт. Анализ проводили на хроматографе с плазменно-ионизационным детектором «Кристалл-2000М» (Россия). В работе использовалась капиллярная колонка FFAP (USA). Для калибровки прибора применялся стандарт смеси жирных кислот (Supelco, USA). В ходе работы оценивался уровень десяти жирных кислот. Установлено, что курс ингаляций препарата нативного сурфактанта пациентам с гормонально-зависимой формой бронхиальной астмы не приводит к изменению концентрации большинства исследованных жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха ( $p > 0,05$ ). Тем не менее выявлено снижение уровня линолевой кислоты на 9% ( $p < 0,05$ ). Курс заместительной терапии ингаляциями препарата сурфактант-БЛ у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой снижает концентрацию линолевой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническое воспаление, легочный сурфактант, сурфактант-терапия, жирные кислоты, конденсат выдыхаемого воздуха.

## INFLUENCE OF SURFACTANT THERAPY ON FATTY ACID COMPOSITION OF EXHALED BREATH CONDENSATE IN PATIENTS WITH PARTIALLY CONTROLLED AND UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Bazarbanina E.A., <sup>1</sup>Stepanova O.V., <sup>2</sup>Tereshkov P.P., <sup>2</sup>Shapovalov K.G.

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital No. 1, Chita, Russia (672038, Chita, Kohansky St., 7), e-mail: elenabazarbanina@gmail.com

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Chita, Gorky St., 39a)

**The objective of the study is to assess influence of surfactant inhalation as a course in cases of bronchial asthma on fatty acid level as a part of exhaled breath condensate. The authors conducted an experimental prospective research to assess the influence of therapy course with surfactant-BL (ООО Biosurf, Saint Petersburg, Russia) on changes in fatty acid level as a part of exhaled breath. The research was done with the participation of 14 patients of both genders with partially controlled and uncontrolled severe asthma treated with corticosteroids. The collection and analysis of exhaled breath condensate were performed by the method of G.I. Sidorenko and his co-authors. The lipid extraction from exhaled breath condensate was done by J. Folch's method. Fatty acid methyl esters were extracted by W. Onkenhout's method. The analysis was performed by using a chromatograph «Crystall-200M» (Russia) equipped with a flame ionization detector. In this research authors also used a FFAP capillary column (USA). A fatty acid standard (Supelco, USA) was applied to calibrate the instrument. The research assessed the level of ten fatty acids. It was concluded that a course of native surfactant inhalations for patients with hormone-dependent bronchial asthma did not change the concentration of most fatty acids in exhaled breath condensate ( $p > 0,05$ ). Nevertheless, the research revealed reduction of linoleic acid level by 9% ( $p < 0,05$ ). The course of substitution therapy with surfactant-BL inhalations for patients with hormone-dependent bronchial asthma reduced linoleic acid concentration in exhaled breath condensate.**

Keywords: bronchial asthma, chronic inflammation, pulmonary surfactant, surfactant therapy, fatty acids, exhaled breath condensate.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, сопровождающимся изменением чувствительности и реактивности бронхиального дерева [1, 2]. Главным патофизиологическим механизмом развития БА считается наличие «неспецифической» гиперреактивности слизистой оболочки дыхательных путей. Эпителиоциты в настоящее время рассматриваются не только как барьерные, но и как иммунокомпетентные клетки [3, 4, 5]. Поэтому состояние эпителия определяет адекватность локального иммунного ответа, характер и течение воспалительного процесса в слизистой бронхов [4, 6, 2].

Выдыхаемый воздух содержит множество органических соединений, спектр которых зависит от изменений клеточного метаболизма при различных патологических состояниях [7, 8]. Ранее анализ конденсата выдыхаемого воздуха использовался только для оценки содержания в нем поверхностно активных веществ, которые являются основными компонентами легочного сурфактанта. Но в настоящее время доказано, что по конденсату выдыхаемого воздуха можно в целом судить о некоторых функциях легких [5, 9].

На сегодняшний день известны десятки веществ, концентрация которых в выдыхаемом воздухе теоретически или достоверно коррелирует с наличием и тяжестью различных заболеваний [9, 10]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения диагностического значения выявления органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха.

Цель исследования: оценить влияние курса ингаляций препарата сурфактанта при бронхиальной астме на изменение уровня жирных кислот в составе конденсата выдыхаемого воздуха.

## Материал и методы

Исследование выполнено у 14 пациентов обоего пола с частично контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмой, в возрасте от 18 до 70 лет, получающих кортикостероидную терапию по поводу БА, на базе «НУЗ» Дорожная клиническая больница г. Читы. Работа проводилась на основе решения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ и утвержденных протоколов. Диагноз выставлялся в соответствии с принятыми рекомендациями GINA 2016 года.

Исходно пациенты получали комплексную базовую терапию БА, включая антибактериальные препараты в периоды обострения, короткие курсы системных пероральных и/или парентеральных глюкокортикостероидов (ГКС). После стабилизации течения БА больные переходили на ингаляционные формы ГКС и бронходилататоры или комбинированные препараты, причем получали их длительно в течение периода от 12 месяцев до 12 лет.

При включении в исследование пациентам проводили курс ингаляций препарата сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) в дозе 25 мг на ингаляцию с помощью компрессорного небулайзера Boreal (Италия). Ингаляции сурфактанта-БЛ выполняли ежедневно в течение первых 7 дней

исследования, а затем в 10, 13, 16, 19, 22, 26, 30, 35, 41, 47, 54, 61, 68 и 70-й дни (в общей сложности 21 ингаляцией). Пациентам выполнялся контроль необходимых показателей в течение всего периода исследования в виде 9 визитов (V) в 1 (V1), 8 (V2), 15 (V3), 29 (V4), 41 (V5), 70 (V6), 160 (V7), 250 (V8) и 340-й (V9) день наблюдения. Во время визитов V1 и V6 проводился сбор и анализ конденсата выдыхаемого воздуха по методу Сидоренко Г.И. и соавторов [8, 9, 11]. Экстракцию липидов из конденсата выдыхаемого воздуха выполняли методом J. Folch и соавт. (1957) смесью хлороформа и метанола в соотношении 2:1. Все используемые в препаративных и аналитических целях растворители содержали в качестве антиоксиданта 0,05% 2,6-ди-трет-бутил-п-крезол (Sigma, USA). Липидный экстракт отмывали от нелипидных примесей путем добавления 0,73% водного раствора хлорида натрия в объеме, равном 0,2 объема липидного экстракта. Пробу энергично перемешивали и оставляли до разделения на две фазы без образования промежуточного слоя. Верхнюю водно-метанольную фазу, не содержащую липидов, удаляли, тщательно декантируя с помощью вакуумного отсоса. Органический растворитель (хлороформ) из нижней фазы удаляли на вакуумном ротационном испарителе с температурой водной бани 40–45 °С. После упаривания полученную пленку растворяли в 0,6 мл хлороформа и использовали для изучения жирнокислотного спектра липидов. Метиловые эфиры жирных кислот получали методом W. Onkenhout и соавт. (1995) [8, 11]. Анализ проводили на хроматографе с плазменно-ионизационным детектором «Кристалл-2000М» (Россия). В работе использовалась капиллярная колонка 0,35×50 м FFAP (USA). Для калибровки прибора применялся стандарт смеси жирных кислот (Supelco, USA). Идентификацию и расчет осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса Analitika.

Изучали содержание следующих жирных кислот:

- C14:0 – миристиновая кислота;
- C16:0 – пальмитиновая кислота;
- C16:1 – пальмитолеиновая кислота;
- C18:0 – гептадекановая кислота;
- C18:1 – олеиновая кислота;
- C18:2w6 – линолевая кислота;
- C18:3w6 –  $\gamma$ -линолевая кислота;
- C18:3w3 –  $\alpha$ -линолевая кислота;
- C20:3w6 – дигомо- $\gamma$ -линолевая кислота;
- C20:4w6 – арахидоновая кислота.

Единицы измерения жирных кислот – в %.

При исследовании перечисленных показателей, кроме газового хроматографа «Кристалл-2000М» с программно-аппаратным комплексом Analitika, использовали центрифуги ELMi CM-6, CM-50; ультразвуковую баню «BRANSON 1510»; термостат TM-80; аппарат для встряхивания Vortex-2; набор для тонкослойной хроматографии; сушижаровой шкаф; электронные весы фирмы Sartorius; вытяжной шкаф; дозаторы переменного объема (Labsystem, Финляндия).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (v. 6.0, StatSoft, США). Для оценки показателей применяли

непараметрические методы, критерии Манна – Уитни и Уилкоксона. Различия между средними величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что курс ингаляций препарата на-

тивного сурфактанта пациентам с гормонально-зависимой формой БА не приводит к изменению концентрации большинства исследованных жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха ( $p > 0,05$ ). Тем не менее выявлено снижение уровня С18:2w6 (линолевой кислоты) на 9% ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Таблица

Динамика изменения жирно-кислотного состава конденсата у пациентов с тяжелой БА. М [25, 75]

Показатели (%)	До лечения	После лечения	Критерий Манна – Уитни
С14:0	1,68 [1,15; 1,93]	1,79 [1,10; 1,98]	$p > 0,05$
С16:0	28,06 [26,77; 30,39]	26,12 [26,03; 29,53]	$p > 0,05$
С16:1	3,4 [2,64; 3,90]	3,79 [3,17; 4,2]	$p > 0,05$
С18:0	6,63 [5,22; 7,44]	6,98 [7,71; 8,26]	$p > 0,05$
С18:1	23,51 [20,96; 26,09]	24,32 [22,13; 26,83]	$p > 0,05$
С18:2w6	29,49 [26,69; 31,71]	26,76 [25,91; 27,01]	$p < 0,05$
С18:3w6	1,45 [1,01; 1,65]	1,81 [1,11; 1,91]	$p > 0,05$
С18:3w3	1,29 [1,12; 1,55]	1,27 [1,06; 1,58]	$p > 0,05$
С20:3w6	1,63 [1,08; 1,92]	1,67 [0,99; 2,10]	$p > 0,05$
С20:4w6	2,76 [2,45; 3,04]	2,72 [2,22; 3,08]	$p > 0,05$

$p$  – уровень статистической значимости показателей.

Эта кислота относится к классу омега-6-ненасыщенных жирных кислот, и в организме возможен синтез из нее относящейся к этому же классу полиненасыщенной арахидоновой кислоты [2]. Линолевая кислота содержится в фосфолипидах клеточных мембран, причем наличие определенного ее количественного содержания существенно для всего класса омега-6-ненасыщенных жирных кислот, значимого для нормального функционирования клеточных и субклеточных мембран [5, 7]. Важность нормального содержания линолевой кислоты в клетках заключается в том, что они являются субстратом для синтеза эйкозаноидов (простагландинов, простоциклинов, лейкотриенов и тромбксана), местных или тканевых гормонов. Известно, что они не депонируются, так как разрушаются в течение нескольких секунд, и поэтому должны синтезироваться постоянно из поступающих жирных кислот [11].

Одновременно содержание высоконенасыщенных жирных кислот в фосфолипидах клеточных и внутриклеточных мембран определяет температуру фазового перехода гель – жидкий кристалл в этих мембранах и отражается на подвижности отдельных молекул белков в фосфолипидном бислое [2]. Кроме того, уменьшение относительного содержания линолевой, а вслед за ней и арахидоновой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха больных может отражать уменьшение воспалительного процесса в эпителии бронхов.

### Заключение

Таким образом, можно предположить, что уменьшение относительного содержания линолевой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха больных с частично контролируемой и неконтролируемой БА под влиянием курса сурфактант-терапии, по-видимому, отражает уменьшение активности воспалительного процесса в эпителии бронхов.

Курс заместительной терапии ингаляциями препарата сурфактант-БЛ у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой снижает концентрацию линолевой кислоты в конденсате выдыхаемого воздуха.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Bajtarevic A. et al. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC cancer*. 2009; 9 (1): 1–16.
2. Reddel H.K. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021. Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Archivos de Bronconeumología*. 2022; 58 (1): 35–51.
3. National Heart Lung and Blood Institute et al. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report. Available at: <http://www.ginasthma.com/> 2006.
4. Phillips M. et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography*. In: Biomedical Sciences and Applications. 1999; 729 (1–2): 75–88.
5. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта // Пульмонология. 2009. №. 2. С. 113–119. [Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Mechanisms of formation of exhaled air condensate and markers of oxidative stress in respiratory tract pathologies. *Pulmonology*. 2009; 2: 113–119. (In Russ.)]
6. Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Гаджиева М.Э. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ // Практическая пульмонология. 2011. №. 4. С. 13–18. [Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Gadzhieva M.E. Biomarkers of exhaled air condensate in COPD. *Practical pulmonology*. 2011; 4: 13–18. (In Russ.)]
7. Лаврушина О. и др. Значение жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха в прогнозировании обострений хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал. 2015. Т. 133. №. 2. С. 41–44. [Lavrushina O. et al. The value of the fatty acid composition of exhaled air condensate in predicting exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, comorbid with coronary heart disease. *Siberian Medical Journal*. 2015; 133 (2): 41–44. (In Russ.)]

8. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии // Пульмонология. 2021. №. 2. С. 57–66. [Anaev E.H., Chuchalin A.G. Investigation of exhaled air condensate in pulmonology. *Pulmonology*. 2021; 2: 57–66. (In Russ.)]

9. Кузнецов В.И. и др. Метод высокочувствительной неинвазивной диагностики функционального состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. С. 95. [Kuznetsov V.I. et al. Method of highly sensitive noninvasive diagnostics of the functional state of the body. *Journal of New Medical Technologies*. 2013; 1: 95. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index\\_e.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html) Ссылка активна на 15.04.2022.

10. Скоморощенко В.И. и др. Выявление наиболее

специфичных летучих метаболитов методом газовой хроматографии в пробах выдыхаемого воздуха больных раком легких и здоровых добровольцев // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2017. №. 7. С. 45–54. [Skomoroshchenko V.I. et al. Identification of the most specific volatile metabolites by gas chromatography in exhaled air samples of lung cancer patients and healthy volunteers. *Tomsk State University Journals. Chemistry*. 2017; 7: 45–54. (In Russ.)]

11. Хышиктеув Б.С., Колесникова Л.И. Неинвазивная диагностика патологических состояний человека по выдыхаемому воздуху. Иркутск, 1999. [Khyshiktuev B.S., Kolesnikova L.I. *Neinvazivnaya diagnostika patologicheskikh sostoyaniy cheloveka po vydykhaemomu vozdukhу*. Irkutsk, 1999. (In Russ.)]

УДК 616-008.9

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-46-50

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КАК КРИТЕРИЙ НАЛИЧИЯ У МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СВОЙСТВ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Грехов И.А., <sup>1</sup>Долгова О.Б., <sup>2</sup>Халиков А.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: [obdolgova@gmail.com](mailto:obdolgova@gmail.com)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия (450000, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 47), e-mail: [airat.expert@mail.ru](mailto:airat.expert@mail.ru)

В существующих определениях «наркотическое вещество» отсутствует критерий – способность проникновения химического соединения через гематоэнцефалический барьер. Использование указанного критерия в ходе судебно-медицинской экспертизы острых отравлений и в токсикологической клинической практике ускорит процесс установления характеристик новых психоактивных соединений. Существующие прогностические подходы к диагностике наркотических свойств веществ основаны на исследовании топографических дескрипторов и общих физико-химических характеристик. Авторами предложен метод оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера для химических соединений на основе молекулярных характеристик соединения с целью отнесения свойств вещества к наркотическим. Проведены корреляционный анализ 35 молекулярных характеристик и установление коэффициента распределения вещества в системе кровотока головного мозга 44 химических соединений. Анализ коэффициентов корреляции Пирсона выявил наличие значимой и достоверной связи между проницаемостью гематоэнцефалического барьера для соединения и его характеристиками. Умеренная сила связи и небольшое количество влияющих свойств сделали невозможным построение математической прогностической модели. Оценка ранговых коэффициентов Спирмена позволила установить 6 свойств с заметной силой корреляционной связи и на основе их сформулировать прогностическую модель. При исследовании новых психоактивных соединений следует оценивать их способность проникновения через гематоэнцефалический барьер. Существующие прогностические подходы по определению проницаемости гематоэнцефалического барьера не учитывают возможность активного транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер или обладают низкой чувствительностью. Разработанная авторами математическая модель на исследуемой выборке имела максимальную чувствительность и специфичность. Для ее практического использования требуется дальнейшая апробация вне исследуемой выборки.

Ключевые слова: новые психоактивные соединения, судебно-медицинская экспертиза, токсикология, проницаемость гематоэнцефалического барьера.

## PERMEABILITY OF BLOOD-BRAIN BARRIER AS A CRITERION FOR PSYCHOACTIVE PROPERTIES OF MOLECULAR COMPOUNDS IN FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

<sup>1</sup>Grekhov I.A., <sup>1</sup>Dolgova O.B., <sup>2</sup>Khalikov A.A.

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: [obdolgova@gmail.com](mailto:obdolgova@gmail.com)

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, (450000, Ufa, Zaki Validi St., 47), e-mail: [airat.expert@mail.ru](mailto:airat.expert@mail.ru)



The definitions of «a drug» lack the criterion of the ability to penetrate the chemical compound through the blood-brain barrier. The use of this criterion in forensic medical examination of acute poisoning and practical toxicology will speed up identification of the characteristics of new psychoactive compounds. Prognostic approaches to the diagnosis of narcotic properties of a substance are currently based on the study of topographic descriptors and general physical and chemical characteristics. The authors suggest a method for assessing permeability of the blood-brain barrier for chemical compounds based on their molecular characteristics to classify the properties of the substance as narcotic. Correlation analysis of 35 molecular characteristics and determination of the distribution coefficient of the substance in the blood flow system of the brain of 44 chemical compounds were done. Analysis of the Pearson correlation coefficients revealed a significant and reliable relationship between permeability of the blood-brain barrier to the compound and its characteristics. Moderate connection and a small number of influencing properties made the construction of a mathematical predictive model impossible. Evaluation of Spearman's rank coefficients allowed to establish 6 properties with a noticeable correlation strength and formulate a predictive model. While studying new psychoactive compounds assessment of their ability to penetrate the blood-brain barrier is necessary. The existing prognostic approaches for determining the permeability of the blood-brain barrier do not take into account the possibility of active transport of substances through the blood-brain barrier or have low sensitivity. The proposed mathematical model had maximum sensitivity and specificity on the studied samples. For its practical use, further evaluation outside the studied samples is required.

Keywords: new psychoactive compounds, forensic medical examination, toxicology, blood-brain barrier permeability.

## Введение

Определения «наркотическое вещество», предложенные авторитетными организациями мониторинга здравоохранения (ВОЗ [1], European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [2], International Narcotics Control Board [3], National Institute on Drug Abuse [4]), и мировая медицинская практика диагностики отравлений в настоящее время не учитывают способность наркотических средств проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Указанный критерий может увеличить специфичность диагностического процесса, унифицировать его, ускорить выявление свойств новых психоактивных соединений при судебно-медицинской экспертизе и в токсикологической практике. Исполняя роль первичного фильтра, критерий исключает наличие психоактивного действия у химических веществ на этапе, предшествующем изучению влияния на рецепторные системы человека.

Методы прогнозирования способности химических соединений проникать через ГЭБ включают две основные группы:

1. Оценка топографических дескрипторов – исследования, основанные на изучении значимости структурных элементов в составе химических соединений. Например, наличие 2-гидроксипропанола; 1-3-гексо-1,3-диен-1-ола в веществе приводит к уменьшению проницаемости ГЭБ для данного вещества, а циклобутана и 2-метилпропана – к увеличению [5, 11].

2. Анализ физико-химических свойств – способы, изучающие наличие статистических зависимостей между свойствами молекул и их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Модели, построенные в результате исследований указанной группы, выделили следующие наиболее значимые факторы: полярность и способность к образованию водородных связей [6]; липофильность [7, 8]; площадь гидрофобной и гидрофильной поверхностей молекулы [7]; количество доноров-акцепторов протона водорода [9]; молекулярная масса [9, 10].

Выбор исследуемых физико-химических свойств определили данные о влиянии полярности молекул на возможность параклеточного движения через эндотелиоциты ГЭБ [12, 13] и физико-химические свойства, имеющие значение для трансэндотелиального пассивного транспорта и его активности [14, 15].

Оценка топографических дескрипторов учитывает возможность проникновения химического соединения посредством активного переноса – на поверхности эндотелиоцитов ГЭБ представлено более 70 белков-транслоказ [16], осуществляющих транспорт множества веществ, в том числе органических катионов (морфина, МРТР), аминокислот (глутамата, таурина), производных нуклеиновых оснований (барбитала, фенобарбитала) и других [17]. Однако, учитывая характер белок-лигандных взаимодействий, использование топографических дескрипторов значительно снижает чувствительность при оценке проницаемости ГЭБ для конкретного вещества.

Большинство контактов между транспортными белками и лигандами образуется за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий, на активность которых вышеуказанные физико-химические свойства не оказывают существенного коррелирующего влияния.

Цель исследования – изучить влияние молекулярных характеристик химических соединений на возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер.

## Материал и методы

Выполнен анализ 44 химических соединений. Общим критерием включения веществ в исследование стало наличие рассчитанного логарифма распределения вещества в крови головного мозга и системном кровотоке ( $\log BB$ ) на основе результатов практического эксперимента на биоккультуре клеток гематоэнцефалического барьера человека, полученных из открытой базы данных National Center for Biotechnology Information и DrugBank.

Критерии включения веществ в экспериментальную группу:

1. Значение  $\log BB$  более (-0,3), что принято как объективный расчетный критерий проницаемости ГЭБ для химического соединения.

2. Наличие психоактивного действия на центральную нервную систему человека, вызванного употреблением исследуемого вещества.

Критерии включения веществ в контрольную группу:

1. Значение  $\log BB$  менее или равно (-0,3), что принято как объективный расчетный критерий отсутствия проницаемости ГЭБ для химического соединения.

2. Отсутствие психоактивного действия на центральную нервную систему человека при употреблении исследуемого вещества.

Количество веществ в составе экспериментальной группы – 23, в контрольной – 21.

Оценка проницаемости осуществлялась на основе логарифма распределения вещества в крови головного мозга и системном кровотоке (logBB), данные получены на биокультуре клеток гематоэнцефалического барьера из открытой базы данных National Center for Biotechnology Information и DrugBank. При значении logBB < -0,3 химическое соединение считалось не проникающим через ГЭБ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на PC AMD A10 в среде Windows с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel версии 2019.

Оценка характера распределения выборки выполнена графическим и расчетным (подсчет коэффициента Колмогорова – Смирнова) методами с использованием программы MedCalc версии 19.0.1.

Для оценки наличия линейной зависимости между проницаемостью ГЭБ для вещества и исследуемыми молекулярными характеристиками использовался корреляционный анализ. При анализе степени проницаемости ГЭБ для вещества рассчитывался корреляционный коэффициент Пирсона по формуле 1.

$$r_{xy} = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sum(d_x^2 \times d_y^2)} \quad (1),$$

где  $r_{xy}$  – коэффициент корреляции Пирсона,  $d_x, d_y$  – выборочные средние, рассчитываемые по формулам 2 и 3:

$$d_x = \sum_{i=1}^n x_i \quad (2),$$

$$d_y = \sum_{i=1}^n y_i \quad (3).$$

Значения коэффициента корреляции Пирсона интерпретировались исходя из его абсолютных значений. Для оценки тесноты корреляционной связи использовались данные таблицы Чеддока:  $r_{xy} < 0,3$  (слабая связь);  $0,3 \leq r_{xy} < 0,5$  (умеренная связь);  $0,5 \leq r_{xy} < 0,7$  (заметная связь);  $0,7 \leq r_{xy} < 0,9$  (высокая связь);  $0,9 \leq r_{xy}$  (весьма высокая связь).

Оценка статистической значимости коэффициента корреляции  $r_{xy}$  осуществляется при помощи t-критерия с поправкой Уэлча, рассчитываемого по формуле 4:

$$t_r = \frac{r_{xy} \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} \quad (4),$$

где  $t_r$  – t-критерий с поправкой Уэлча.

Полученное значение  $t_r$  сравнивается с критическим значением при уровне значимости  $p < 0,05$  и числом степеней свободы  $n-2$ . Если  $t_r$  превышало  $t_{крит}$ , то формулировался вывод о статистической значимости выявленной корреляционной связи.

Учитывая необходимость проведения качественного анализа, при значении logBB < -0,3 химическому соединению присваивался коэффициент 0 (не проходит через ГЭБ), при logBB  $\geq$  -0,3 – коэффициент 1 (проходит через ГЭБ). При анализе наличия/отсутствия проницаемости ГЭБ для вещества рассчитывался корреляционный коэффициент Спирмена. После порядкового ранжирования каждого из

признаков была определена разность рангов каждой пары сопоставляемых значений. Каждая разность была возведена в квадрат, и полученные значения суммировались. Расчет рангового коэффициента Спирмена производился по формуле 5:

$$p = 1 - \frac{6 \times \sum d^2}{n(n^2-1)} \quad (5),$$

где  $p$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена,

$d$  – разность рангов каждой пары сопоставляемых значений.

Оценка статистической значимости коэффициента корреляции  $r_{xy}$  осуществляется при помощи t-критерия с поправкой Уэлча, рассчитываемого по формуле 4. Значения коэффициента корреляции Спирмена интерпретировались, исходя из его абсолютных значений. Для оценки тесноты корреляционной связи использовались данные таблицы Чеддока.

Для каждого вещества была проведена оценка наличия количественной и качественной взаимосвязи между 35 исследуемыми молекулярными характеристиками и logBB. Расчет характеристик производился с использованием программного обеспечения MarvinScetch 21.4.0.

Общее количество статистических единиц – 3080.

Для прогнозирования возможности проникновения вещества через гематоэнцефалический барьер была построена математическая модель на основе результатов корреляционного анализа.

## Результаты исследования

При оценке коэффициентов корреляции Пирсона определены факторы, достоверно влияющие на возможность вещества проникать через ГЭБ, с умеренной силой связи: средний заряд атома азота в химическом соединении ( $r_{xy} = -0,412$ ;  $p < 0,05$ ); количество алифатических атомов ( $r_{xy} = -0,369$ ;  $p < 0,05$ ); количество алифатических связей ( $r_{xy} = -0,388$ ;  $p < 0,05$ ); количество гетероалифатических циклических элементов ( $r_{xy} = -0,409$ ;  $p < 0,05$ ); максимальная площадь проекции конформера, рассчитанная на основе данных внутримолекулярной энергии ( $r_{xy} = -0,468$ ;  $p < 0,05$ ); энергия конформера молекулы, рассчитанная с использованием силового поля MMFF94 ( $r_{xy} = -0,428$ ;  $p < 0,05$ ).

Учитывая недостаточную силу корреляционной связи и малое количество коррелируемых факторов, чувствительную и специфичную математическую модель, прогнозирующую степень проницаемости ГЭБ для химического соединения построить не удалось.

При оценке коэффициентов ранговой корреляции Спирмена был выявлен 21 фактор, достоверно влияющий на возможность вещества проникать через ГЭБ, с различной степенью тесноты связи. Для построения математической модели были отобраны факторы с заметной силой связи (наиболее высокой из полученного корреляционного ряда): количество углеводородных цепей, исключая гетероциклические элементы ( $p = -0,672$ ;  $p < 0,01$ ); гипер-индекс Винера ( $p = -0,677$ ;  $p < 0,01$ ); молекулярная масса ( $p = -0,641$ ;  $p < 0,01$ ); энергия конформера молекулы, рассчитанная с использованием силового поля Дрейдинга ( $p = -0,630$ ;  $p < 0,01$ ); радиус максимальной

площади проекции конформера ( $p = -0,655$ ;  $p < 0,01$ ); максимальное расстояние, перпендикулярное минимальной проекции конформера ( $p = -0,634$ ;  $p < 0,01$ ); объем конформера, рассчитанный на основе Ван-дер-Ваальсовых сил ( $p = -0,651$ ;  $p < 0,01$ ).

Математическая модель представлена суммированием вышеуказанных свойств вещества с учетом их ранжирования:

- количество углеводородных цепей, исключая гетероциклические элементы более 10, – коэффициент «1»/ если менее – коэффициент «0»;
- гипер-индекс Винера более 4500 – коэффициент «1»/ если менее 4500 – коэффициент «0»;
- молекулярная масса более 400 – коэффициент «2»/ если менее 400 – коэффициент «0»;
- энергия конформера молекулы, рассчитанная с использованием силового поля Дрейдинга, более 100 – коэффициент «1»/ если менее 100 – коэффициент «0»;
- радиус максимальной площади проекции конформера более или равен 6,5 – коэффициент «1»/ если менее 3,5 – коэффициент «0»;
- максимальное расстояние, перпендикулярное минимальной проекции конформера, более 14 – коэффициент «1»/ если менее 14 – коэффициент «0»;
- объем конформера, рассчитанный на основе Ван-дер-Ваальсовых сил, более 300 – коэффициент «1»/ если менее 300 – коэффициент «0».

При полученной сумме меньше или равной двум в 85% случаев химическое соединение обладало способностью проникновения через ГЭБ.

Для улучшения качества модели была проведена стратификация веществ по молекулярной массе с дифференцировкой формул расчетов. Для соединений с молекулярной массой более 400 использовалась система ранжирования, описанная выше (рис.).

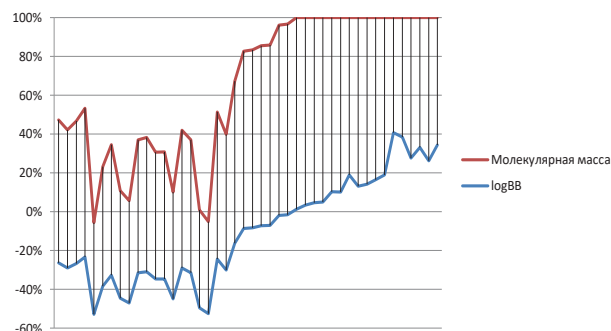


Рис. Зависимость показателя  $\log BB$  от молекулярной массы, определяющая проницаемость гематоэнцефалического барьера для химического соединения

Для соединений с молекулярной массой менее 400 производился расчет по формуле 6:

$$k = \frac{(MPR+LPMA) \times (HWI-MM)}{1000} \quad (6),$$

- где  $k$  – результирующий коэффициент,  
 $MPR$  – радиус максимальной площади проекции конформера,  
 $LPMA$  – максимальное расстояние, перпендикулярное минимальной проекции конформера,  
 $HWI$  – гипер-индекс Винера,  
 $MM$  – молекулярная масса.

При значении результирующего коэффициента менее или равно 20 – все вещества обладали способностью проникать через ГЭБ, для веществ со значением более 20 ГЭБ была непроницаема.

### Обсуждение

Методы прогнозирования способности химических соединений проникать через ГЭБ, описанные в литературе, включают две основные группы:

1. Оценка топографических дескрипторов – исследования, основанные на изучении значимости структурных элементов в составе химических соединений. Например, наличие 2-гидроксипропанола; 1-3-гексо-1,3-диен-1-ола в веществе приводит к уменьшению проницаемости ГЭБ для данного вещества, а циклобутана и 2-метилпропана – к увеличению [5, 11].

2. Анализ физико-химических свойств – способы, изучающие наличие статистических зависимостей между свойствами молекул и их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Модели, построенные в результате исследований указанной группы, выделили следующие наиболее значимые факторы: полярность и способность к образованию водородных связей [6]; липофильность [7, 8]; площадь гидрофобной и гидрофильной поверхностей молекулы [7]; количество доноров-акцепторов протона водорода [9]; молекулярная масса [9, 10].

Выбор исследуемых физико-химических свойств определили данные о влиянии полярности молекул на возможность параклеточного движения через эндотелиоциты ГЭБ [12, 13] и физико-химические свойства, имеющие значение для трансэндотелиального пассивного транспорта и его активности [14, 15].

Оценка топографических дескрипторов учитывает возможность проникновения химического соединения посредством активного переноса – на поверхности эндотелиоцитов ГЭБ представлено более 70 белков-транслоказ [16], осуществляющих транспорт множества веществ, в том числе органических катионов (например, морфина), аминокислот (глутамата, таурина), производных нуклеиновых оснований (барбитала, фенобарбитала) и других [17]. Однако, учитывая характер белок-лигандных взаимодействий, использование топографических дескрипторов значительно снижает чувствительность при оценке проницаемости ГЭБ для конкретного вещества.

Проведенное авторами исследование основывается на данных современной молекулярной химии, учитывающей преимущественное влияние нековалентных межмолекулярных взаимодействий на аффинность лигандов к транспортным белкам, возможность осуществления активного переноса экзогенных психоактивных соединений. Наибольшее влияние на данные взаимодействия оказывают молекулярные, а не физико-химические характеристики химических соединений.

Разработанная математическая модель, при условии проведения внешней апробации, позволит оптимизировать выявление психоактивных свойств химических веществ в судебно-медицинской практике и токсикологической клинической диагностике.

Статистическая разнородность параметров, исследуемых авторами и описанных в литературе, определяет различия между результатами, представленными в статье, и опубликованными данными.

Включение в исследуемые выборки веществ исключительно с рассчитанным  $\log_{\text{BB}}$  на основе результатов практического эксперимента на биокультуре клеток гематоэнцефалического барьера человека дополнительно влияет на выраженность отличий полученных результатов от литературных источников.

### Выводы

На основании результатов исследования авторами выделены наиболее значимые молекулярные характеристики, влияющие на проницаемость гематоэнцефалического барьера для определенного вещества:

- количество углеводородных цепей, исключая гетероциклические элементы;
- гипер-индекс Винера;
- энергия конформера молекулы, рассчитанная с использованием силового поля Дрейдинга;
- радиус максимальной площади проекции конформера;
- максимальное расстояние, перпендикулярное минимальной проекции конформера;
- объем конформера, рассчитанный на основе Ван-дер-Ваальсовых сил.

Разработанная авторами математическая модель в исследуемой выборке имела максимальную чувствительность и специфичность. Для ее практического использования требуется дальнейшая апробация вне исследуемой выборки, что требует получения достоверных данных о  $\log_{\text{BB}}$  для других химических соединений, полученных на биокультуре клеток человека.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Gisle L. L'usage de drogues. In: Gisle L., Demarest S. (éd.). Enquête de santé 2013. Rapport 2: Comportements de santé et style de vie. Bruxelles: WIV-ISP. 2014. Доступно по: [https://his.wiv-isp.be/fr/Documents%20partages/ID\\_FR\\_2013.pdf](https://his.wiv-isp.be/fr/Documents%20partages/ID_FR_2013.pdf). Ссылка активна на 26.11.2019.
2. Welfare AIOHa. National Drug Strategy Household Survey 2016: detailed findings. Canberra: AIHW. 2017. Доступно по: <https://www.aihw.gov.au/reports/illicit-use-of-drugs/2016-ndshs-detailed/contents/summary>. Ссылка активна на 26.11.2019.
3. Bilinski P., Kapka-Skrzypczak L., Jablonski P. Determining the scale of designer drugs (DD) abuse and risk to public health in Poland through an epidemiological study in adolescents. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2012; 19 (3): 357–64.
4. Cakici M., Tutar N., Cakici E., Karaziz M. The prevalence and risk factors of psychoactive drug use in Turkish Republic of Northern Cyprus: 2003–2013. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017; 18 (2): 99–107. <https://doi.org/10.5455/apd.243951>.
5. Дябина А.С., Радченко Е.В., Палюлин Е.В., Зефилов Н.С. Прогнозирование проникновения органических веществ через гематоэнцефалический барьер. Доклады Академии наук. 2016; 470 (6): 720–723. [Dyabina A.S., Radchenko E.V., Palyulin E.V., Zefirov N.S. Prediction of penetration of organic substances through the blood-brain barrier. *Doklady Akademii nauk*. 2016; 470 (6): 720–723. (In Russ.)] <https://doi.org/10.7868/S0869565216300253>.

6. Loryan I., Sinha V., Mackie C. et al. Molecular properties determining unbound intracellular and extracellular brain exposure of CNS drug candidates. *Mol Pharm*. 2015; 12(2): 520–32. <https://doi.org/10.1021/mp5005965>.
7. Bendels S., Kansy M., Wagner B., Huwyler J. In silico prediction of brain and CSF permeation of small molecules using PLS regression models. *Eur. J. Med. Chem*. 2008; 43 (8): 1581–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.011>.
8. Morris M.E., Rodriguez-Cruz V., & Felmler M.A. (2017). SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. *The AAPS journal*. 19 (5): 1317–1331.
9. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar 1; 46 (1–3): 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
10. Muehlbacher M., Spitzer G.M., Liedl K.R., Kornhuber J. Qualitative prediction of blood-brain barrier permeability on a large and refined dataset. *J. Comput. Aided Mol. Mol.* 2011; 25 (12): 1095–1106. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9478-1>.
11. Reiko Watanabe, Tsuyoshi Esaki, Rikiya Ohashi et al. Development of an In Silico Prediction Model for P-glycoprotein Efflux Potential in Brain Capillary Endothelial Cells toward the Prediction of Brain Penetration. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021; 64 (5): 2725–2738. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02011>.
12. Abbott N.J., Friedmann A. Overview and introduction: The blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia*. 2012; 53: 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x>.
13. Saunders N.R., Habgood M.D., Møllgård K., Dziegielewska K.M. The biological significance of brain barrier mechanisms: Help or hindrance in drug delivery to the central nervous system? *F1000 Research*. 2016; 5: 313. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7378.1>.
14. Gomez-Zepeda D., Taghi M., Scherrmann J.M., Declèves X., Menet M.C. ABC Transporters at the Blood-Brain Interfaces, Their Study Models, and Drug Delivery Implications in Gliomas. *Pharmaceutics*. 2019; 12 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010020>.
15. Kutuzov N., Flyvbjerg H., Lauritzen M. Contributions of the glycocalyx, endothelium, and extravascular compartment to the blood-brain barrier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115: E9429–E9438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802155115>.
16. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell*. 2015; 163 (5): 1064–1078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>.
17. Hladky S.B., Barrand M.A. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2018; 15 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0113-6>.
18. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*. 2016; 13 (1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12987-016-0040-3>.
19. Vendel E., Rottschäfer V., de Lange ECM. The need for mathematical modelling of spatial drug distribution within the brain. *Fluids Barriers CNS*. 2019; 16 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0133-x>.
20. Gomez-Zepeda D., Taghi M., Scherrmann J.M., Declèves X., Menet M.C. ABC Transporters at the Blood-Brain Interfaces, Their Study Models, and Drug Delivery Implications in Gliomas. *Pharmaceutics*. 2019; 12 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010020>.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Карян Б.Г., Ильин М.В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5), e-mail: bella\_karyan@mail.ru

**Цель:** изучить феномен функциональной неоднородности нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилитом (АС). В исследование были включены 82 больных АС, в том числе 63 (76,8%) мужчины и 19 (23,2%) женщины. Группу контроля составили 25 относительно здоровых добровольцев. Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фиколла-урографина. Функциональную активность нейтрофилов исследовали хемилюминесцентным методом. У больных АС наблюдается преобладание пула нейтрофилов с высокой функциональной активностью, которые характеризуются значительным уровнем продукции супероксидного анион-радикала, ассоциированным с высокими резервными возможностями его производства. Высокая функциональная активность клеток сопровождается повышением активности системы антиоксидантной защиты крови. Концепция патогенеза системных заболеваний соединительной ткани включает участие окислительного стресса в повреждении клеток, обусловленном иммунным нарушением и воспалением.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, кислородзависимый метаболизм, анкилозирующий спондилит.

## FUNCTIONAL HETEROGENEITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Karyan B.G., Ilyin M.V.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 5), e-mail: bella\_karyan@mail.ru

**The purpose of the research was to investigate the phenomenon of functional heterogeneity of neutrophils in patients with ankylosing spondylitis (AS). The study included 82 patients with AS, among them there were 63 (76.8%) men and 19 (23.2%) women. The control group consisted of 25 healthy volunteers. Peripheral neutrophils were isolated on a double density gradient of Ficoll-Urographin. The functional activity of neutrophils was evaluated using the chemiluminescent method. In patients with AS, there is predominance of pool of neutrophils with high functional activity, which are characterized by a significant level of production of superoxide anion-radical, associated with high capability of its production. The high functional activity of cells is accompanied by an increase in the activity of the blood antioxidant protection system. The concept of pathogenesis of systemic connective tissue diseases involves oxidative stress in cell damage due to immune impairment and inflammation.**

**Keywords:** neutrophils, redox regulation, ankylosing spondylitis.

### Введение

Нейтрофилы, представляющие собой наиболее многочисленный пул лейкоцитов крови, быстро мобилизуются из гемодинамики к местам воспаления и (или) инфекции, где демонстрируют набор антимикробных функций, включая дегрануляцию, продукцию активных форм кислорода, фагоцитоз и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ/NET) [1]. Несмотря на доказанную антибактериальную эффективность нейтрофильных ловушек, в последние годы растет количество исследований, указывающих на их активное участие в патофизиологических процессах в организме, связанных с индукцией аутоиммунных и хронических воспалительных процессов [2].

В последнее десятилетие все более очевидным становится факт, свидетельствующий о том, что нейтрофилы являются гораздо более сложными клетками, обладающими не только эффекторными функциями, но и способностью к модуляции адаптивного иммунного ответа посредством выработки цитокинов, влияющих на дендритные клетки и лимфоциты [3]. Кроме

того, была описана фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме [4], а также при раке и воспалении [5].

Структурированные модели онтогенетического, фенотипического и функционального разнообразия биологии иммунных клеток, таких как макрофаги и лимфоидные клетки. Однако не существует установленных моделей, которые можно было бы использовать для определения разнообразия нейтрофилов, наиболее распространенных миелоидных клеток [6]. Отсутствие установленной модели в значительной степени связано с уникально коротким сроком жизни нейтрофилов, что является следствием их неспособности к делению после окончательной дифференцировки, которая воспринимается как препятствие для функционального разнообразия [7].

Эта модель быстро меняется, поскольку были обнаружены многочисленные фенотипические и функциональные варианты нейтрофилов как в гомеостатических, так и патологических условиях. Гетерогенность нейтрофилов является важной осо-

бенностью иммунной патофизиологии и обуславливает активность заболеваний, в патогенезе которых они участвуют. В последние годы накапливается все больше данных о роли нейтрофилов в патогенетических механизмах анкилозирующего спондилита [8].

Целью настоящего исследования стало изучение феномена функциональной неоднородности нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилитом.

### Материал и методы

В исследование включены 82 пациента, страдающие анкилозирующим спондилитом, в возрасте от 27 до 69 лет (в среднем  $50,2 \pm 9,1$  года), в том числе 63 (76,8%) мужчины и 19 (23,2%) женщин. Группу контроля составили 25 относительно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения. Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, прошла этическую экспертизу и проведена на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль. Исследование состояло из стационарного и амбулаторного этапов: больные обследовались при поступлении в стационар (D1), через 14 дней (D14) и через 90 дней (D90).

Диагноз анкилозирующего спондилита устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев и классификационных критериев Европейской группы по изучению спондилоартритов. Учитывались варианты начала, характер течения и форма заболевания, наличие системных проявлений, а также степень активности и тяжесть патологического процесса, определяемые по индексам BASDAI и BASFI.

Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фикола-урографина. Функциональную активность (ФА) нейтрофилов исследовали хемилюминесцентным методом. Для усиления хемилюминесценции использовали люминол, потенцирующий хемилюминесценцию перекиси водорода, супероксидного радикала,

гидроксил аниона, аниона гипохлорной кислоты и нитроксильного радикала, и люцигенин, являющийся селективным индикатором супероксидного анион-радикала. Функциональный резерв клеток оценивали по коэффициентам активации хемилюминесценции (КА ХЛлл и КА ХЛлн), которые рассчитывали как отношение активированного показателя (аХЛлл и аХЛлн) к спонтанному (сХЛлл и сХЛлн). В качестве индуктора кислородзависимого метаболизма нейтрофилов использовали взвесь убитых нагреванием клеток *Staphylococcus aureus* штамма p-209.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерий Манна – Уитни. При установлении принятого нормального диапазона значений для количественных признаков использовалось процентильное определение нормы, основанное на измерениях, предпринятых в здоровой популяции. Определен принятый нормальный диапазон значений для показателя спонтанной хемилюминесценции (сХЛлл), отражающего общую продукцию нейтрофилами свободных радикалов кислорода, в пределах 0,3–2,7 (104, имп./мин.). Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

### Результаты и их обсуждение

В соответствии с принятым нормальным диапазоном значений для показателя спонтанной хемилюминесценции больные анкилозирующим спондилитом были распределены на группы с низким, средним и высоким уровнем функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (таблица 1).

Таблица 1

**Распределение больных анкилозирующим спондилитом (n = 82) в зависимости от уровня функциональной активности нейтрофилов**

Уровень ФА нейтрофилов	I. Низкая ФА	II. Средняя ФА	III. Высокая ФА	p (II–III)
Частота встречаемости, n (%)	0 (0,0)	10 (12,2)	72 (87,8)	<0,0001

В группе из 82 пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом, преобладали пациенты с высокой функциональной активностью нейтрофилов – 72 (87,8%), пациенты со средней (нормальной) функциональной активностью клеток – 10 (12,2%). Больных с низкой метаболической активностью

клеток не наблюдалось.

Сравнительное исследование функциональной активности нейтрофилов в контексте феномена функциональной неоднородности клеток при наблюдении в динамике на этапах исследования (D1, D14, D90) представлено в таблицах 2–4.

Таблица 2

**Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилитом (D1)**

Показатель	Контроль (n = 25)	Средняя ФА (n = 10)	Высокая ФА (n = 72)	p
иХЛлл, $10^4$ , имп./мин.	1,1 (0,3; 2,7)	2,4 (1,0; 2,7)	0,6 (0,2; 1,2)	0,023
сХЛлн, $10^4$ , имп./мин.	0,7 (0,4; 1,2)	3,5* (0,7; 4,0)	5,7* (1,6; 6,2)	0,011
иХЛлн, $10^4$ , имп./мин.	0,8 (0,1; 1,0)	2,1* (0,5; 2,1)	5,1* (0,5; 6,8)	0,078
КА ХЛлл, ед.	1,1 (0,9; 2,0)	2,7 (0,14; 2,7)	0,1* (0,02; 0,2)	0,0001

КА ХЛлн, ед.	0,7 (0,3; 2,0)	0,5 (0,5; 0,7)	1,0 (0,31; 1,2)	0,790
ХЛи, %	45,0 (11,1; 70,0)	63,0 (20,0; 90,2)	92,8* (87,5; 97,6)	0,002

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

При поступлении (D1) у больных анкилозирующим спондилитом в отличие от группы контроля наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение производства супероксидного анион-радикала и увеличение резервного потенциала нейтрофилов. При этом высокий уровень биоцидности клеток характеризовался снижением резервных возможностей синтеза свободных радикалов кислорода (КАХЛлл) и значительным повышением активности системы антиоксидантной защиты крови (ХЛи).

Уровень продукции супероксид-аниона у боль-

ных с высокой биоцидностью клеток значительно превышал таковой в группе со средней функциональной активностью, по данным сХЛлн ( $5,7 (1,6; 6,2) > 3,5 (0,7; 4,0)$ ;  $p = 0,011$ ). Высокий функциональный статус нейтрофилов был ассоциирован со снижением резервных возможностей продукции активных форм кислорода, по данным КА ХЛлл ( $0,1 (0,02; 0,2) < 2,7 (0,14; 2,7)$ ;  $p = 0,0001$ ), и статистически значимым повышением активности системы антиоксидантной защиты крови, по данным ХЛи ( $92,8 (87,5; 97,6) > 63,0 (20,0; 90,2)$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблица 3

**Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилитом (D14)**

Показатель	Контроль (n = 25)	Средняя ФА (n = 10)	Высокая ФА (n = 72)	p
иХЛлл, $10^4$ , имп./мин.	1,1 (0,3; 2,7)	2,5 (0,8; 2,6)	0,8 (0,4; 1,4)	0,090
сХЛлн, $10^4$ , имп./мин.	0,7 (0,4; 1,2)	3,0* (0,5; 4,0)	5,7* (1,4; 6,2)	0,011
иХЛлн, $10^4$ , имп./мин.	0,8 (0,1; 1,0)	2,1* (0,5; 2,1)	5,0* (0,5; 7,2)	0,140
КА ХЛлл, ед.	1,1 (0,9; 2,0)	2,6 (0,2; 2,6)	0,09* (0,02; 0,7)	0,001
КА ХЛлн, ед.	0,7 (0,3; 2,0)	0,5 (0,5; 0,1)	0,99 (0,34; 1,2)	0,740
ХЛи, %	45,0 (11,1; 70,0)	61,0 (42,9; 80,0)	90,3* (80,0; 96,0)	0,003
NO <sub>3</sub> /NO <sub>2</sub> , мкМ/л	3,6 (3,4; 4,1)	2,5 (1,6; 4,3)	2,1* (1,4; 2,7)	0,420
NO <sub>3</sub> /NO <sub>2</sub> , мкМ/л/п10 <sup>9</sup>	0,9 (0,8; 0,96)	0,7 (0,4; 1,27)	0,5* (0,34; 0,8)	0,460

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

На этапе (D14) у больных анкилозирующим спондилитом, в отличие от группы контроля, наблюдается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение синтеза и резервной продукции супероксидного анион-радикала нейтрофилами.

У больных с высокой функциональной активностью нейтрофилов в сравнении с контрольными показателями наблюдается снижение резервного потенциала продукции активных форм кислорода, по данным КА ХЛлл ( $0,09 (0,02; 0,7) < 1,1 (0,9; 2,0)$ ;  $p < 0,05$ ), и статистически значимое повышение активности системы антиоксидантной защиты крови, по данным ХЛи ( $90,3 (80,0; 96,0) > 45,0 (11,1; 70,0)$ ;  $p < 0,05$ ). В отличие от группы контроля, при высокой функциональной активности клеток отмечается

статистически значимое снижение уровня продукции оксида азота нейтрофилами ( $2,1 (1,4; 2,7) < 3,6 (3,4; 4,1)$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с высокой функциональной активностью клеток в сравнении с группой пациентов со средней функциональной активностью клеток наблюдается повышение продукции супероксидного анион-радикала, по данным сХЛлн ( $5,7 (1,4; 6,2) > 3,0 (0,5; 4,0)$ ;  $p = 0,011$ ), а также статистически значимое снижение показателей КА ХЛлл ( $0,09 (0,02; 0,7) < 2,6 (0,2; 2,6)$ ;  $p = 0,001$ ), свидетельствующих о снижении резерва продукции активных форм кислорода, и повышение активности системы антиоксидантной защиты крови, по данным ХЛи ( $90,3 (80,0; 96,0) > 61,0 (42,9; 80,0)$ ;  $p = 0,003$ ).

Таблица 4

**Функциональная неоднородность нейтрофилов у больных анкилозирующим спондилитом (D90)**

Показатель	Контроль (n = 25)	Средняя ФА нейтр. (n = 10)	Высокая ФА нейтр. (n = 72)	p
иХЛлл, $10^4$ , имп./мин.	1,1 (0,3; 2,7)	1,6 (1,0; 2,5)	0,8 (0,4; 1,5)	0,220
сХЛлн, $10^4$ , имп./мин.	0,7 (0,4; 1,2)	2,1 (0,5; 4,0)	5,5* (1,3; 6,2)	0,047

иХЛлн, 10 <sup>4</sup> , имп./мин.	0,8 (0,1; 1,0)	1,3 (0,1; 2,1)	3,8* (0,5; 7,0)	0,110
КА ХЛлл, ед.	1,1 (0,9; 2,0)	1,3 (0,1; 2,5)	0,09* (0,02; 1,2)	0,070
КА ХЛлн, ед.	0,7 (0,3; 2,0)	1,0 (0,5; 1,3)	0,9 (0,36; 1,2)	0,270
ХЛи, %	45,0 (11,1; 70,0)	75,1* (61,0; 88,6)	87,8* (80,0; 95,4)	0,410
NO <sub>3</sub> /NO <sub>2</sub> , мкМ/л	3,6 (3,4; 4,1)	4,3 (4,3; 4,5)	1,9* (0,9; 3,8)	0,054
NO <sub>3</sub> /NO <sub>2</sub> , мкМ/л/n10 <sup>9</sup>	0,9 (0,8; 0,96)	1,0 (1,0; 1,2)	0,4* (0,3; 0,9)	0,061

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

На этапе (D90) у больных анкилозирующим спондилитом в отличие от группы контроля наблюдается статистически значимое повышение активности системы антиоксидантной защиты крови, по данным ХЛи (87,8 (80,0; 95,4) и 75,1 (61,0; 88,6) > 45,0 (11,1; 70,0);  $p < 0,05$ ).

У пациентов с высокой функциональной активностью клеток в сравнении с группой контроля наблюдается повышение синтеза супероксидного анион-радикала нейтрофилами, по данным сХЛлн (5,5 (1,3; 6,2) > 0,7 (0,4; 1,2);  $p < 0,05$ ), и резервной продукции супероксидного анион-радикала, по данным иХЛлн (3,8 (0,5; 7,0) > 0,8 (0,1; 1,0);  $p < 0,05$ ), снижение резервного потенциала продукции активных форм кислорода, по данным КА ХЛлл (0,09 (0,02; 1,2) < 1,1 (0,9; 2,0);  $p < 0,05$ ), и статистически значимое снижение уровня продукции оксида азота нейтрофилами (1,9 (0,9; 3,8) < 3,6 (3,4; 4,1);  $p < 0,05$ ).

Анкилозирующий спондилит является основным подтипом спондилоартритов, будучи хроническим прогрессирующим воспалительным ревматическим заболеванием, которое в первую очередь поражает крестцово-подвздошные суставы и осевой скелет. Олигоартрит тазобедренных и плечевых суставов, энтезопатия и передний увеит являются распространенными состояниями, которые могут прогрессировать, влияя на качество жизни и повышая риск коморбидных состояний [9].

В отличие от других системных аутоиммунных заболеваний, при АС доминирующую роль играет иммунная система, характеризующаяся aberrантной активностью врожденных и врожденно-подобных иммунных клеток, включая  $\gamma\delta$  Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки группы 3, нейтрофилы, слизисто-ассоциированные инвариантные Т-клетки и тучные клетки, в местах, предрасположенных к заболеванию [10].

Патогенез анкилозирующего спондилита сосредоточен на адаптивном иммунном ответе, однако врожденные иммунные реакции также могут играть роль в воспалительном ответе при АС. Дисрегуляция активации нейтрофилов может вызывать повреждение тканей и способствовать прогрессированию заболеваний, связанных с иммунитетом [11].

Важную роль в патофизиологии анкилозирующего спондилита играют иммунологические факторы и факторы окислительного стресса нейтрофилов [12]. Окислительный стресс может вызывать как острое, так и хроническое воспаление через активацию множества путей. Когда окислительный стресс возникает как первичное нарушение, воспаление развивается как вторичное нарушение, приводя к развитию порочного круга [13].

В патогенезе АС хорошо известна роль окислительного стресса и повышенного уровня провоспалительных цитокинов. Известно, что повышенный уровень АФК вовлечен в патогенез АС. Во время воспалительного процесса клетки, такие как нейтрофилы, производят повышенный уровень АФК, что приводит к окислительному стрессу. Повышенный уровень АФК вызывает выработку белков острой фазы, являющихся медиаторами воспаления [14].

Известно, что в высоких концентрациях АФК оказывают повреждающее воздействие на ДНК, липиды и белки, а в низких выступают в качестве важных медиаторов, участвующих в регуляции роста клеток, их адгезии, дифференцировке, клеточной гибели. Несмотря на то, что АФК являются важными регуляторными молекулами практически на всех этапах воспалительного процесса, их чрезмерное выделение митохондриями и НАДФН-оксидазой лейкоцитов и эндотелия в очаге повреждения, не скомпенсированное работой антиоксидантных систем, в конечном итоге может привести к серьезному повреждению клеток и тканей и способствовать хронизации воспаления, лежащего в основе многих нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [15].

Несмотря на важность окислительного взрыва для уничтожения микроорганизмов, перепроизводство АФК или ухудшение эндогенной антиоксидантной защиты может привести к пагубным последствиям при воздействии на собственные клетки и ткани организма [16].

При АС повышенное содержание продуктов окисления белков, маркеров окислительного стресса положительно коррелирует с активностью заболевания. Длительное воздействие окислительной среды обычно приводит к клеточному старению и клеточной дисфункции. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются одним из видов стволовых клеток, обладающих сильными способностями к иммунорегуляции, а стареющие МСК могут усиливать воспаление и участвовать в патогенезе АС [17].

Кишечник вовлечен в патогенез АС, поскольку он находится на границе взаимодействия иммунных клеток с кишечной микробиотой. Аналогичным образом биомеханические факторы, такие как энтезальная микротравма, также могут быть вовлечены в патогенез суставных проявлений заболевания, а дозорные иммунные клетки, расположенные в энтезах, могут обеспечить связь между местным повреждением, генетической предрасположенностью и развитием хронического воспаления. Хотя эти элементы могут свидетельствовать в пользу аутовоспалитель-



ной природы АС, исследования, демонстрирующие наличие аутоантител (таких как анти-CD74, анти-склеростин и анти-ноггин), а также доказательства активации и клонального расширения популяций Т-клеток подтверждают аутоиммунный компонент заболевания [10].

Известно, что при АС в процессах воспаления и остеогенеза участвуют клетки врожденного иммунитета. Более того, интерлейкин-17 (IL-17) является цитокином, участвующим в обоих процессах. Нейтрофилы все чаще признаются медиаторами аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний через несколько механизмов, одним из которых является высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [18]. NETs снабжены целым рядом биологически активных молекул, таких как IL-1 $\beta$  или IL-17. Оказывается, что молекулы, экспрессируемые над NETs, различаются при различных заболеваниях, что отражает различные патофизиологические механизмы [19].

Paragogas C. и соавт. исследовали наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек при АС и их участие в остеогенной способности мезенхимальных стволовых клеток костного мозга через интерлейкин-17А [20]. Нейтрофилы пациентов с АС характеризовались повышенным образованием NETs, несущих биоактивные IL-17А и IL-1 $\beta$ . Обогащенные IL-17А сети АС опосредуют дифференцировку МСК в костеобразующие клетки. Экспрессия IL-17А нейтрофилами положительно регулировалась IL-1 $\beta$ . Блокирование сигнала IL-1 $\beta$  на нейтрофилах с помощью анакинры или демонтаж NETs с помощью DNase-I нарушали остеогенез, стимулируемый IL-17А-содержащими NETs. Эти результаты свидетельствуют о новой роли нейтрофилов в воспалении, связанном с АС, связывая IL-17А-декорированные NETs с дифференцировкой МСК в костеобразующие клетки. Более того, IL-1 $\beta$  вызывает экспрессию IL-17А на NETs, предлагая дополнительную терапевтическую мишень при АС.

## Выводы

У больных анкилозирующим спондилитом наблюдается преобладание нейтрофилов с высокой функциональной активностью, которые характеризуются высоким уровнем продукции супероксидного анион-радикала при сопутствующих высоких резервных возможностях его производства.

При высокой функциональной активности клеток отмечаются статистически значимое повышение активности системы антиоксидантной защиты крови, а также снижение уровня продукции оксида азота нейтрофилами, которая взаимодействует с супероксидным анион-радикалом с образованием пероксинитрита, усугубляющего окислительное поражение тканей при анкилозирующем спондилите.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/ References

1. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма // Журнал микробиологии, эпидемиологии

и иммунологии. 2018. № 3. С. 96–105. [Matosova E.V., Andryukov B.G. Antimicrobial mechanisms of neutrophils as promising targets for pharmacological modulation of non-specific body protection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018; 3: 96–105. (In Russ.)]

2. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 1 (68). С. 4–18. [Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Protective strategies of neutrophil granulocytes against pathogenic bacteria. *Health. Medical ecology. Science*. 2017; 1 (68): 4–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.5281/zenodo.345606>.

3. Hong C.W. Current Understanding in Neutrophil Differentiation and Heterogeneity. *Immune Netw*. 2017. 17 (5): 298–306. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.298>.

4. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология. 2019. 40 (5). С. 84–96. [Potapnev M.P., Gushchina L.M., Moroz L.A. Phenotypic and functional heterogeneity of neutrophil subpopulations is normal and pathological. *Immunologiya*. 2019. 40 (5): 84–96. (In Russ.)]

5. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J. Leukoc. Biol*. 2020. 108 (1): 377–396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>.

6. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol*. 2012. 2 (11): 120134. <https://doi.org/10.1098/rsob.120134>.

7. Ng L.G., Ostuni R., Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat. Rev. Immunol*. 2019; 19 (4): 255–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0141-8>.

8. Liu H., Zhou J., Bi J., Yang W. Potential regulatory factors in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Cell. Mol. Biol*. 2020. 66 (5): 105–110.

9. Al-Osami M.H., Awadh N.I., Khalid K.B., Awadh A.I. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios as potential markers of disease activity in patients with ankylosing spondylitis: a case-control study. *Adv Rheumatol*. 2020; 60 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-0113-5>.

10. Mauro D., Thomas R., Guggino G., Lories R., Brown M.A., Ciccio F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021. 17 (7): 387–404. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00625-y>.

11. Zambrano-Zaragoza J.F., Gutiérrez-Franco J., Durán-Avelar M.J., Vibanco-Pérez N., Ortiz-Martínez L., Ayón-Pérez M.F., Vázquez-Reyes A., Agraz-Cibrián J.M. Neutrophil extracellular traps and inflammatory response: Implications for the immunopathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum Dis*. 2021; 24 (3): 426–433. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14057>.

12. Pishgahi A., Abolhasan R., Danaii S., Amanifar B., Soltani-Zangbar M.S., Zamani M., Kamrani A., Ghorbani F., Mehdizadeh A., Kafil H.S., Jadidi-Niaragh F., Yousefi B., Hajjaliloo M., Yousefi M. Immunological and oxidative stress biomarkers in Ankylosing Spondylitis patients with or without metabolic syndrome. *Cytokine*. 2020. 128: 155002. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155002>.

13. Stanek A., Cholewka A., Wielkoszyński T., Romuk E., Sieroń A. Decreased Oxidative Stress in Male Patients with Active Phase Ankylosing Spondylitis Who Underwent Whole-Body Cryotherapy in Closed Cryochamber. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018; 2018: 7365490. <https://doi.org/10.1155/2018/7365490>.

14. Feng X., Yang Q., Wang C., Tong W., Xu W. Punicalagin Exerts Protective Effects against Ankylosing

Spondylitis by Regulating NF- $\kappa$ B-TH17/JAK2/STAT3 Signaling and Oxidative Stress. *Biomed. Res. Int.* 2020. 2020: 4918239. <https://doi.org/10.1155/2020/4918239>.

15. Челомбитко М.А. Роль активных форм кислорода в воспалении. Мини-обзор // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2018. Т. 73. № 4. С. 242–246. [Chelombitko M.A. Role of reactive oxygen species in inflammation. Mini-review. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 2018; 73 (4): 242–246. (In Russ.)]

16. Плехова Н.Г., Дубняк И.Н., Елисеева Е.В. Действие антигистаминных препаратов на функциональную активность нейтрофилов // Гены & Клетки. 2021. Т. 16. № 1. С. 53–59. [Plekova N.G., Dubnyak I.N., Eliseeva E.V. Effect of antihistamines on the functional activity of neutrophils. *Genes & Cells.* 2021; 16 (1): 53–59. (In Russ.)]

17. Ye G., Xie Z., Zeng H., Wang P., Li J., Zheng G., Wang S., Cao Q., Li M., Liu W., Cen S., Li Z., Wu Y., Ye Z., Shen H. Oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction

facilitates mesenchymal stem cell senescence in ankylosing spondylitis. *Cell Death Dis.* 2020; 11 (9): 775. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02993-x>.

18. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J. Innate Immun.* 2018. 10 (5–6): 414–421. <https://doi.org/10.1159/000489829>.

19. Papagoras C., Chrysanthopoulou A., Mitsios A., Tsironidou V., Ritis K. Neutrophil Extracellular Traps and Interleukin 17 in Ankylosing Spondylitis. *Mediterr J. Rheumatol.* 2021; 32 (2): 182–185. <https://doi.org/10.31138/mjr.32.2.182>.

20. Papagoras C., Chrysanthopoulou A., Mitsios A., Ntinopoulou M., Tsironidou V., Batsali A.K., Papadaki H.A., Skendros P., Ritis K. IL-17A expressed on neutrophil extracellular traps promotes mesenchymal stem cell differentiation toward bone-forming cells in ankylosing spondylitis. *Eur. J. Immunol.* 2021; 51 (4): 930–942. <https://doi.org/10.1002/eji.202048878>.

УДК 615.46

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-56-63

## РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ АЭРОЗОЛЬНОГО ТИПА НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ И КОМПОНЕНТОВ КЛЕЯ БФ-6 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1,2</sup>Козвонин В.А., <sup>2</sup>Дунаева Е.Б., <sup>2</sup>Куклина С.А., <sup>2</sup>Коснырева О.В., <sup>2</sup>Павлеева Е.А., <sup>1</sup>Анисимов А.Н., <sup>2</sup>Коледаева Е.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36), e-mail: niokgma@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112)

**Цель:** экспериментальное исследование по оценке эффективности аэрозольного раневого покрытия на основе соединений перфторуглеродов и компонентов клея БФ-6. Дается научное обоснование выбора компонентов, приводится методика применения аэрозоля при моделировании ожога на лабораторных животных (беспородные крысы). Полученные количественные данные обрабатывали статистическим методом. Определяли такие показатели, как среднее арифметическое, ошибку средней арифметической, уровень значимости различий средних величин оценивали на основании t-критерия Стьюдента (для независимых выборок) для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ). Обсуждаются данные, полученные в ходе экспериментальной работы (визуальная оценка раневого процесса, планиметрия и гистологические исследования). До 21 суток уменьшение площади ожоговой поверхности идет быстрее в группах с применением раневого покрытия, но достоверных отличий при этом не выявлено. Микробиологические показатели экспериментальных групп с применением раневого покрытия подтверждают меньшую обсемененность раневой поверхности, чем в контрольных группах. В выводах отражены преимущества и недостатки разработанного раневого покрытия, предложены мероприятия по оптимизации технологии его применения.

**Ключевые слова:** ожоги, раневое покрытие, перфтордекалин, клей БФ-6, ожоговая модель на лабораторных животных, планиметрия, гистологическое исследование, регенерация.

## EXPERIMENTAL DESIGN AND ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF AN AEROSOL-TYPE WOUND DRESSING BASED ON PERFLUOROCARBON COMPOUNDS AND BF-6 GLUE COMPONENTS

<sup>1,2</sup>Kozvonin V.A., <sup>2</sup>Dunaeva E.B., <sup>2</sup>Kuklina S.A., <sup>2</sup>Kosnyreva O.V., <sup>2</sup>Pavleeva E.A., <sup>1</sup>Anisimov A.N., <sup>2</sup>Koledaeva E.V.

<sup>1</sup>Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36), e-mail: niokgma@yandex.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

**The research aims to evaluate the effectiveness of aerosol wound coating based on perfluorocarbon compounds and components of BF-6 glue experimentally. The scientific rationale is established for choosing the components. Methods for using aerosol in modeling burns on laboratory animals (mongrel rats) are described. The obtained quantitative data were processed using a statistical method. Arithmetic mean and arithmetic mean error were determined. The significance level of differences in the mean values was assessed based on the Student's t-test (for independent samples) for a 95% confidence level ( $p < 0.05$ ). The data obtained during the experimental work (visual**

assessment of the wound, planimetry and histological studies) are discussed. Up to 21 days, the reduction of the area of the burn surface is faster in groups with the use of wound coating, but no significant differences have been revealed. Microbiological indicators of the experimental groups with the use of wound coating confirm a lower contamination of the wound surface in comparison with the control groups. The results reflect the advantages and disadvantages of the created wound coating. Measures to improve the technology of wound coating applying are discussed.

Keywords: burns, wound dressing, perfluorodecalin, BF glue, burn model on laboratory animals, planimetry, histological examination, regeneration.

## Введение

Изучение регенерационных процессов и способов их ускорения при явлениях травматизма является высокоактуальной научной задачей.

По данным статистики Министерства здравоохранения, за медицинской помощью в результате поверхностных травм в период с 2013 по 2015 год обратилось 13 483 600 человек, что составляет 34% от всех травм и отравлений за этот период [1]. Количество данного рода повреждений в настоящее время не имеет тенденции к снижению, особенно в условиях ведения боевых действий.

Говоря о травматизме, важно отметить роль химических и термических воздействий, вызывающих ожоги [2]. Ожоговая травма является одной из самых тяжелых видов травм, а ее лечение – сложным и высокозатратным процессом [3]. Даже небольшие по глубине и площади ожоги могут приводить к различным функциональным нарушениям и негативным последствиям. Согласно данным Министерства здравоохранения, в 2018 году за медицинской помощью по данной причине обратилось 492 000 человек, в 2019-м – 479 000 человек, а в 2020-м – 430 000 человек [1].

Одним из методов лечения острых и хронических ран, в том числе и ожогов, являются раневые покрытия (РП). Особой актуальностью на современном этапе медицины имеют высокотехнологичные РП, обладающие заданными свойствами: ускорение эпителизации, антибактериальные свойства, абсорбция экссудата и пр. Поиск новых вариантов раневых покрытий представляет собой перспективное направление в медицине, так как они представляют собой современный метод лечения, позволяющий снизить частоту неблагоприятных исходов и уменьшить сроки госпитализации. Понимание процессов и механизмов регенерации в инновационных раневых покрытиях позволит в дальнейшем внедрять их в клиническую практику.

Классификация раневых покрытий многообразна и осуществляется по различным характеристикам: структуре и форме, составу и природе соединений, используемых для изготовления РП, по функциональным свойствам, а также по клиническому применению [4]. В основном современные раневые покрытия принято классифицировать по их структурным характеристикам на пленочные раневые покрытия, гидрофибры, гидроколлоидные РП, альгинаты, гидрогелевые покрытия, коллагеновые раневые покрытия, гидроцеллюлярные раневые покрытия, гидрогелевые покрытия, сорбирующие покрытия, атравматичные раневые покрытия и комбинированные РП [5].

Перечисленные ниже свойства раневых покрытий относятся к признакам «идеальной повязки» и являются ориентиром для научно-исследовательских работ в данной области [6].

Современные раневые покрытия должны обладать такими свойствами, как:

- дренирование раневой поверхности;

- сдерживание проникновения микроорганизмов в рану;

- паро- и воздухопроницаемость;

- атравматичность;

- отсутствие раздражающего, аллергического и токсического компонентов [7].

Также имеют место быть социально-экономические требования:

- умеренная стоимость;

- простота в обращении;

- комфорт в ношении;

- отсутствие прилипания покрытий к зоне повреждения [8].

В первую очередь, от раневого покрытия ожидается лечебное действие, поэтому многие из них содержат биологически активные вещества, которые проникают в рану в нужной дозировке и вызывают регенераторный эффект.

Фактором, обосновывающим включение перфторуглеродов в РП, является предположение о возможности локального газопереноса кислорода из окружающей среды в ткани при их применении [9–11].

Перфторуглеродные соединения представляют собой углеводороды, атомы водорода которых полностью замещены атомами фтора, а иногда и дополнительно другими галогенами. Важной и уникальной особенностью ПФУС является одновременное проявление их гидрофобных и липофобных свойств. Все они обладают способностью растворять большое количество газов [12]. В экспериментальном раневом покрытии используется одно из ПФУС – перфтордекалин (ПФД).

Перфтордекалин – фторуглеродное соединение, производное декалина, в котором атомы водорода заменены на атомы фтора. Он представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без специфического запаха, нетоксичен, негорюч и невзрывоопасен. Плотность при температуре 20 °С составляет 1,908–1,945 г/мл, молекулярная масса – 462. По химическим свойствам инертен и стабилен до 400 °С.

Одним из важнейших свойств ПФД является его высокое сродство к кислороду – он способен растворить 403 мл кислорода на литр вещества. В качестве сравнения: в крови человека растворяется 200 мл, а в воде – только 6,3 мл O<sub>2</sub> [13]. Локальный газоперенос протекает благодаря разности парциальных давлений кислорода в воздухе и тканях, ПФД выступает «мостиком», через который идет транспорт кислорода и углекислого газа [9]. При поверхностных повреждениях (в том числе и ожоговой этиологии) потребность измененных тканей в кислороде резко возрастает, а данный механизм газопереноса позволяет устранить возникающий дефицит. Благодаря насыщению поверхностных слоев раневой поверхности кислородом регенерационные процессы протекают значительно быстрее, при этом восстановление структуры и клеточного состава идет в оптимальных условиях.

При поиске литературы проанализировано достаточное количество отечественных и зарубежных

статей, подтверждающих эффективность действия перфтордекалина и других перфторуглеродных соединений при наружных повреждениях (ссадины, царапины, ожоги, язвы и др.), а также в лечении ожогов и трофических язв [14–17].

Следует отметить одну особенность ПФД – это высокая летучесть, которая проявляется в быстром испарении данного вещества при его нанесении на раневую поверхность. Для предотвращения данного явления в состав РП были введены вспомогательные компоненты – 37,5 части клея БФ-6 и 57,5 части 96%-ного изопропилового спирта с целью образования полимерной пленки.

Клей БФ-6 используют для наружного применения как изолирующее средство, которое способно заживлять мелкие кожные раны (ссадины, царапины, порезы) в результате образования на поверхности полимерной полупроницаемой пленки. Образующаяся пленка предотвращает испарение и удерживает ПФД на раневой поверхности. Пленка плотно прилегает к ране, в том числе к поверхности сложной формы (рельефа), создавая барьер от проникновения микробов извне и механических повреждений. При этом прочная, тонкая и эластичная, она не ограничивает движений каких-либо частей тела. Основными свойствами клея БФ-6 являются регенерирующее, разжижающее, противогрибковое, антибактериальное, изолирующее действие.

Состав:

Активное вещество – фенолформальдегидная смола. Вспомогательные компоненты: поливинилбутираль, дибутилфталат, касторовое масло, канифоль, спирт этиловый 95%-ный. Так как процентное содержание этилового спирта в составе клея БФ-6 не позволяет получить раствор, пригодный по вязкости для получения аэрозоля, то в состав был добавлен 96%-ный изопропиловый спирт, который выступает в качестве растворителя фенолформальдегидной смолы и других компонентов клея БФ-6. Вторичной функцией 96%-ного изопропилового спирта является его дезинфицирующее свойство, которое препятствует размножению микроорганизмов.

Вышеперечисленные раневые покрытия, такие как пленки, гидрогели, альгинаты и др., необходимо накладывать на рану, что может вызвать у пациента боль; кроме этого, во время их наложения возможно загрязнение раневой поверхности и обсеменение микроорганизмами. Чтобы устранить данные недостатки, была разработана форма в виде аэрозоля для местного применения. ПФД распыляется на поврежденный участок и активирует локальный газоперенос  $O_2$ , стимулирующий регенерацию, компоненты клея БФ-6 формируют газо- и паропроницаемую пленку, которая предотвращает быстрое испарение ПФД и пролонгирует его действие. Кроме этого, БФ-6 обладает антибактериальными свойствами, защищает рану от вторичного внешнего инфицирования.

Фармацевтические аэрозоли для местного применения имеют такие преимущества, как сохранение стерильности, простота применения, система защиты от несанкционированного доступа и предотвращение контаминации неиспользованного содержимого. При нанесении на тело аэрозоль может уменьшать боль, так как отсутствует тактильный контакт с раной, а также уменьшить эмоциональный стресс [18].

## Материал и методы

Экспериментальная работа проведена на 40 беспородных крысах массой от 205 до 345 грамм.

Животных забирали в эксперимент после 14 дней карантин. Крысы находились при 12-часовом цикле освещения с автоматическим включением освещения в 08:00 и выключением в 20:00. Температура воздуха составляла +20–22 °С, влажность – 55–60%. Животные опытной группы содержались в индивидуальных клетках (подстил из древесных опилок) для предотвращения «слизывания» раневого покрытия, контрольная группа содержалась в общей клетке. Кормление животных осуществляли полнорационными гранулированными комбикормами согласно суточным нормам для данного вида животных. Животным обеспечивался свободный доступ к корму. Водный режим – свободный, подача воды осуществлялась из автоматических поилок объемом 200 мл.

Животные были разделены на следующие группы:

1. К 1 – группа из 5 животных, которым смоделирована патология (ожог) и они выведены из эксперимента на 1-е сутки для анализа показателей.

2. К 10 – контрольная группа из 5 животных, которым смоделирована патология (ожог без лечения) и они выведены из эксперимента на 10-е сутки для анализа показателей.

3. РП 10 – экспериментальная группа из 5 животных, которым смоделирована патология (с применением РП) и они выведены из эксперимента на 10-е сутки для анализа показателей.

4. К 21 – контрольная группа из 5 животных, которым смоделирована патология (ожог без лечения) и они выведены из эксперимента на 21-е сутки для анализа показателей.

5. РП 21 – экспериментальная группа из 5 животных, которым смоделирована патология (с применением РП) и они выведены из эксперимента на 21-е сутки для анализа показателей.

6. К 28 – контрольная группа из 5 животных, которым была смоделирована патология (ожог без лечения) и они выведены из эксперимента на 28-е сутки для анализа показателей.

7. РП 28 – экспериментальная группа из 5 животных, которым смоделирована патология (с применением РП) и они выведены из эксперимента на 28-е сутки для анализа показателей.

8. Н – норма – 5 крыс – выведена в первый день (без ожога, без лечения).

Предварительно (за сутки до моделирования) удаляли шерсть с зоны лопаток у крысы путем выбривания электробритвой. Далее моделировали ожог под эфирным наркозом. Наступление наркоза устанавливали по угнетению роговичного рефлекса и отсутствию реакции на болевые раздражители. Параллельно этому пустую стеклянную пробирку с внутренним диаметром 22 мм (площадь сечения 3,8 см<sup>2</sup>) и длиной 25 см заполняли горячей водой и доводили до температуры 100 °С при помощи водяной бани, после чего удерживали пробирку в вертикальном положении, ставя на выбритую кожу плоским дном, время экспозиции составляло 35 секунд. Вышеописанный способ позволяет создать стабильную модель ожоговой травмы, которая соответствует клиническим проявлениям ожога III степени. Ожоговые раны III степени сопровождаются разрушением всего эпидермиса, значительной части кожного покрова и дермы, восстановление тканей зависит от глубины травмы. Поверхностные ожоги довольно быстро эпителизируются с минимальным рубцеванием, а более глубокие ожоги III степени могут требовать несколько недель для за-

живления, в результате образуются более серьезные рубцы. Сразу после моделирования ожога на раневую поверхность наносилось разработанное РП. Разработанное раневое покрытие находилось в аэрозольном баллоне и наносилось методом распыления содержимого по поверхности ожога. Перед распылением аэрозольный баллон интенсивно встряхивался, распыление проводилось в вертикальном положении.

Для оценки эффективности местного лечения ожоговых ран измеряли скорость эпителизации планметрическим методом Л.Н. Поповой [19]. С этой целью до начала лечения точно определяли площадь раны. Для этого на рану накладывали лист полиэтиленовой пленки и переносили на нее перманентным маркером контуры кожного дефекта. Полученный контур накладывали на лист миллиметровой бумаги, после чего подсчитывали количество квадратных миллиметров внутри данного контура.

Для проведения гистологического исследования проводилось сквозное иссечение скальпелем участка раны от центра к периферии с захватом здоровых тканей. Объекты фиксировали в буферном растворе формалина, с дальнейшей проводкой в спиртах и заливкой в целлоидин-парафин. Выполненные парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике [20].

В результате гистологические структуры окрашиваются в красно-фиолетовый цвет различной интенсивности.

Гистологические срезы изучали светооптически на микроскопе «Микромед И», с дальнейшей фотодокументацией и описанием гистологической картины.

Взятие микробиологического материала с раневой поверхности производили стерильным ватным тампоном круговыми вращательными движениями от центра к периферии по поверхности раны. После чего материал был доставлен в микробиологическую лабораторию для исследования полученного материала.

Полученные количественные данные обрабатывали статистическим методом. Определяли такие показатели, как среднее арифметическое, ошибку средней арифметической, уровень значимости различий средних величин оценивали на основании *t*-критерия Стьюдента (для независимых выборок) и критерия Шеффе для уровня достоверности 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и их обсуждение

После смоделированного ожога все животные, которые находились в эксперименте, хорошо перенесли наркоз и в течение 20 минут вернулись к привычной жизнедеятельности: индивидуальному поведению, которое направлено к собственному телу, исследованию окружающей среды, потреблению воды и сублимированного корма. На протяжении всего эксперимента не было выявлено изменений в поведении животных.

С первых суток после моделирования ожога контрольные группы (К 1, К 10, К 21, К 28) находились без лечения, а группам с применением раневого покрытия (РП 10, РП 21, РП 28) ежедневно, двукратно, наносили экспериментальное РП, содержащее ПФД, клей БФ-6 и 96%-ный изопропиловый спирт.

В течение 30 минут после контакта горячей пробирки с кожей формировался участок сухого коагуляционного некроза, на раневой поверхности отмечалось появление струпа белесоватого цвета. Образовавшаяся корочка была тонкой и достаточно мягкой, чтобы собрать ее в складку. Из-за того, что были повреждены все слои эпидермиса, в том числе нервные окончания, болевая чувствительность в месте ожога была снижена или отсутствовала.

В первые сутки после ожога во всех группах ожоговая рана имела четкие границы. Наблюдалось уплотнение ожогового струпа, цвет приобрел буровато-коричневый оттенок, при надавливании экссудат не выделялся.

На пятые сутки в группе с применением раневого покрытия отмечалось подсыхание струпа по краям раны и образование налета. В контрольной группе данного явления не наблюдалось.

На 10-е сутки в группах с применением РП наблюдается уплотнение поверхностной многослойной пленки за счет компонентов клея БФ-6 и незначительное отхождение ее по краям струпа (рис. 1). В группах контроля значительных изменений не наблюдалось в динамике с 5-ми сутками.

На 21-е сутки отмечается уменьшение площади ожога во всех группах, также у большинства животных в экспериментальной и контрольной группе струп отпал или начал отслаиваться.

К 28-м суткам у контрольной группы регенерация протекала визуально быстрее (рис. 2), чем в группе с применением раневого покрытия (рис. 3).

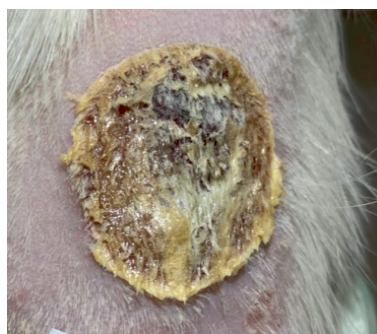


Рис. 1. 10-е сутки (РП 10)

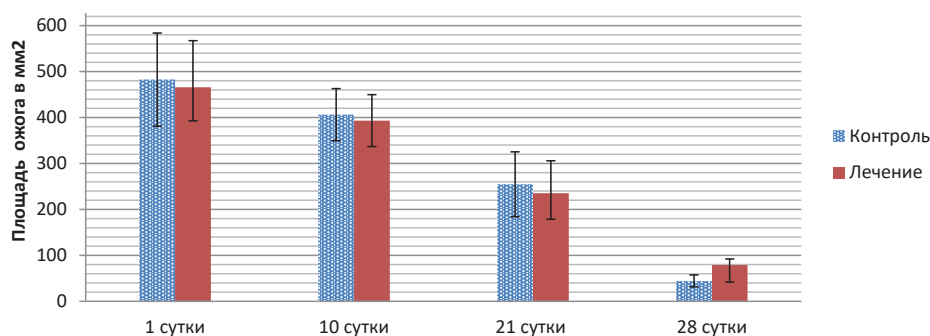


Рис. 2. 28-е сутки (К 28)



Рис. 3. 28-е сутки (РП 28)

По данным планиметрического исследования, площадь ожоговых ран во всех группах уменьшалась с разной скоростью (рис. 4).



	1-е сутки	10-е сутки	21-е сутки	28-е сутки
Контроль	482,5±26,11	406,2±56,76	254,7±70,6	44,4±12,9
Лечение РП	465,8±73,16	392,93±56,19	235,3±56,6	79,2±37,3

Рис. 4. Данные планиметрического исследования в динамике

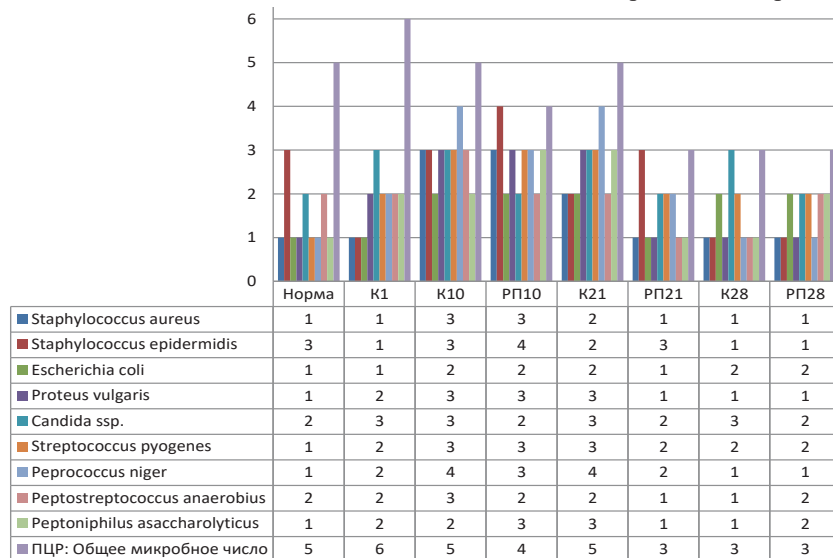
Сравнивая площадь ожога в контрольных группах с группами, в которых применялось РП, можно отметить, что до 21-х суток в группе с проводимым лечением восстановление тканей протекало несколько быстрее – 235,3±56,6, чем в контрольной группе – 254,7±70,6, но без достоверных отличий. При этом на 28-е сутки площадь ожога в контрольной группе уменьшилась до 44,4±12,9, в группе с применением РП – до 79,2±37,3. Данное явление можно объяснить тем, что в результате длительного использования РП (в состав входит клей БФ-6) происходит образование многослойной полимерной структуры, которая становится непроницаемой для кислорода и ПФД, ухудшает трофику и затрудняет регенерацию тканей.

При анализе полученных данных по результатам планиметрического исследования можно отметить достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) между группами контроля, наблюдаются на 21-е и 28-е сутки между группами: К 1 – К 21, К 10 – К 21, К 21 – К 28, К 1 – К 28, К 10 – К 28.

Значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между группами с применением РП наблюдаются в следующих сравнениях: РП 1 – РП 10, РП 1 – РП 21, РП 1 – РП 28, РП 10 – РП 21, РП 10 – РП 28, РП 21 – РП 28.

При сравнении между собой пар РП 10 – К 10, РП 21 – К 21, РП 28 – К 28 достоверных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Данные микробиологического исследования, полученные в эксперименте, отражают видовой состав и уровень обсемененности микроорганизмами в группах контроля и с применением РП (рис. 5). Наибольшая обсемененность микроорганизмами отмечается у группы нормальных животных (Н). При сравнении между К 10 и РП 10 наибольшее обсеменение микроорганизмами выявлено в группе К 10 (*S. aureus*, *St. pyogenes*, *P. Niger*, *Candida ssp.*), общее микробное число (ОМЧ) =  $10^5$ . В группах сравнения К 21 – РП 21 также наибольшее обсеменение микроорганизмами выявлено в контрольной группе (*S. aureus*, *St. pyogenes*, *P. niger*, *E. coli*, *Candida ssp.*), ОМЧ =  $10^5$ . В группах К 28 и РП 28 ОМЧ, которое свидетельствует об уровне обсемененности, составило  $10^3$ . Можно отметить, что в группах с применением РП обсемененность микроорганизмами и общее микробное число меньше, чем в контрольных группах. Данное явление объясняется вспомогательными компонентами экспериментального раневого покрытия (изопропанол).



Примечание: цифра означает степень, например 4 – это  $10^4$ .

Рис. 5. Гистограмма сравнения степени обсемененности между контрольными и опытными группами с применением РП

Гистологический препарат здоровой эпидермальной ткани экспериментального лабораторного животного (группа Н, беспородные крысы) представлен на рисунке 6, четко визуализируются слои эпидермиса и дермы, кровеносные сосуды, волосяные фолликулы.

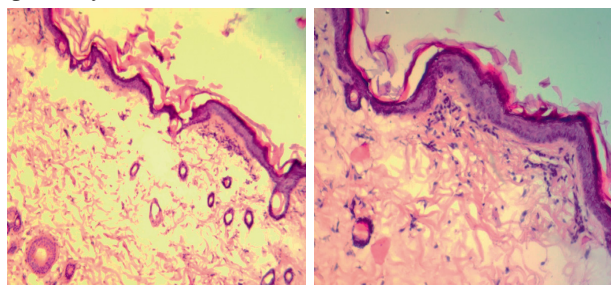


Рис. 6. Участок здоровой кожи лабораторного животного (беспородные крысы). Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 100$  и  $200$

Гистологическая картина участка кожи после моделирования ожога (группа К 1, 1-е сутки) представлена на рисунке 7. Отмечается обширный гомогенный участок коагуляционного некроза. Эпидермис резко истончен, фактически отсутствует, не дифференцируется на слои, дерма также утрачивает признаки дифференцировки. Волосяные фолликулы с прилежащими к ним сальными железами разрушены. Просвет капилляров с признаками стаза клеточных элементов.

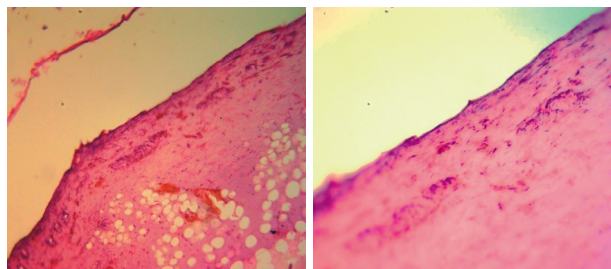


Рис. 7. Участок кожи ожоговой раны на 1-е сутки (группа К 1). Коагуляционный некроз. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 100$  и  $200$

В контрольной группе (К 10) на 10-е сутки после ожога на препарате участок кожи с истонченным эпидермисом, с краев среза. В центре остается зона коагуляционного некроза, ограниченная грануляционной тканью с лейкоцитарной инфильтрацией. В дерме признаков восстановления волосяных фолликулов нет. В строме выраженный клеточный отек (рис. 8).

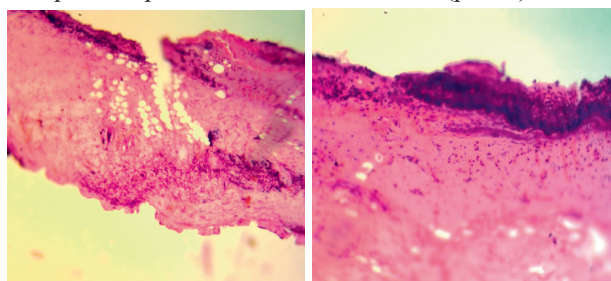


Рис. 8. Участок кожи ожоговой раны на 10-е сутки (группа К 10). Коагуляционный некроз. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 100$  и  $200$

В группе с применением раневого покрытия (РП 10) на 10-е сутки после ожога на препарате эпидермис также некротизирован. Видны щелевидные пустоты, волосяные фолликулы и прилежащие к ним сальные железы разрушены. В дерме волосяных фолликулов нет. В строме клеточный выраженный отек, коллагеновые волокна утолщены и имеют розовый цвет, грануляционная ткань – с лейкоцитарной инфильтрацией.

В контрольной группе на 21-е сутки эпидермис имеет базофильную окраску, слабое ороговение, клеточный отек в виде просветления перинуклеарных пространств, грануляционная ткань – с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией. Сосочковый слой дермы приобретает дифференцировку, коллагеновые волокна утолщены, гомогенизированы, розового цвета.

В группе с применением раневого покрытия (РП 21) на 21-е сутки (рис. 9) отмечается начало формирования эпидермального слоя. В препарате присутствует массивная лейкоцитарная инфильтрация, видны разрушенные клетки эритроцитов. Дифференцировка дермы четко не визуализируется.

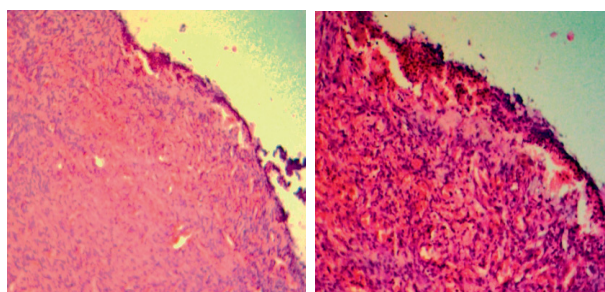


Рис. 9. Участок кожи ожоговой раны на 21-е сутки (группа РП 21). Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 100$  и  $200$

В контрольной группе на 28-е сутки эпидермис базофильно окрашен с горизонтальной ориентацией вытянутых клеточных ядер, слабое ороговение. Невыраженный клеточный отек в виде просветления перинуклеарных пространств. Сосочковый слой дермы сформирован, коллагеновые волокна утолщены, гомогенизированы, розового цвета (рис. 10).

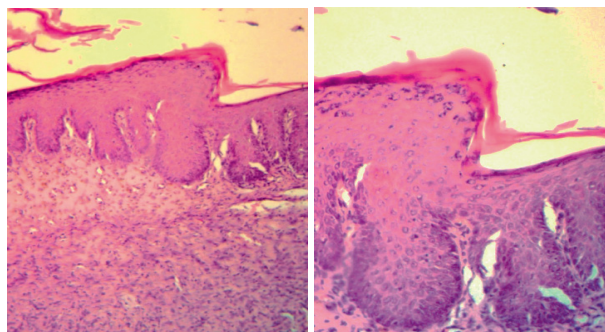


Рис. 10. Участок кожи ожоговой раны на 28-е сутки (группа К 28). Окраска гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 100$  и  $200$

В группе с лечением РП на 28-е сутки эпидермис истончен, волосяные фолликулы не восстановлены. Сохраняется клеточный отек эпидермиса, грануляционная ткань – с лейкоцитарной инфильтрацией, развитие соединительной ткани (рис. 11).

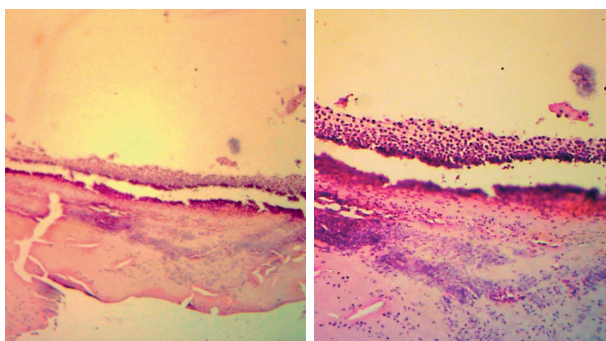


Рис. 11. Участок кожи ожоговой раны на 28-е сутки (группа РП 28). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. × 100 и 200

### Заключение

При визуальной оценке регенерационного процесса и планиметрии выявлена следующая тенденция: до 21-х суток уменьшение площади ожоговой поверхности идет быстрее в группах с применением раневого покрытия, но достоверных отличий при этом не выявлено. В более поздние сроки наблюдается замедленное течение регенерационного процесса в группах с применением раневого покрытия. Данное явление можно объяснить формированием многослойной полимерной пленки при ежедневном нанесении препарата на рану, соответственно, с ухудшением проникновения ПФД к раневой поверхности и нарушением газообмена. Микробиологические показатели экспериментальных групп с применением РП подтверждают меньшую обсемененность раневой поверхности в группах с применением раневого покрытия, чем в контрольных. Это связано с наличием в компонентном составе РП соединений, обладающих антибактериальной активностью (изопропиловый спирт).

Результаты гистологического исследования подтверждают правильность выполнения методики моделирования патологического процесса (достигнут уровень ожога III ст.). При этом скорость формирования эпителия выше в контрольных группах, что объясняется отсутствием наслоений полимерной пленки, в особенности к конечным срокам (28-е сут.) эксперимента.

В проведенном эксперименте изучено действие перфторуглеродных соединений как компонента РП на регенерационный процесс при варианте нанесения на раневую поверхность в виде аэрозоля, что дает ряд преимуществ (скорость распыления, соблюдение асептики, отсутствие механического давления на рану) в сравнении с контактным нанесением других РП и клея БФ-6. По результатам исследования, предполагаемый регенераторный эффект перфтордекалина не реализован вследствие особенностей формирования многослойной полимерной пленки, затрудняющей газообмен. НИР по разработке аэрозольных раневых покрытий с ПФД планируется продолжить, но уже с применением гелеобразующих агентов (коллаген, гиалуроновая кислота), не препятствующих локальному переносу кислорода в ткани.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Росстат. 2021. [Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A. et al. Zdravookhranenie v Rossii. Statisticheskii sbornik. Rosstat. 2021. (In Russ.)]
2. Алексеев А.А. Организация медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 2010. С. 15–16. [Alekseev A.A. Organizatsiya meditsinskoi pomoshhi postradavshim ot ozhogov v Rossiiskoi Federatsii. Sbornik tezisov IX s'ezda travmatologov-ortopedov Rossii. Saratov, 2010. (In Russ.)]
3. Алейник Д.Я., Арефьев И.Ю., Докукина Л.Н. и др. Мало-манипуляционные клеточные технологии при лечении ожоговых поражений кожи // Журнал НЕОТЛОЖНАЯ ХИРУРГИЯ им. И.И. Джанелидзе. 2021. № 1. С. 6. [Aleinik D.Ya., Aref'ev I.Yu., Dokukina L.N. et al. Small-manipulation cellular technologies in the treatment of burn skin lesions. *Journal of EMERGENCY SURGERY named after I.I. Janelidze*. 2021; 1: 15–16. (In Russ.)]
4. Thomas S., Loveless P., Hay N.P. Comparative review of the properties of 6 semipermeable film dressings. *Pharm. J.* 1988; 240 (2): 775–789.
5. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия. Часть I // Вестник хирургии. 2009. Т. 168. № 3. С. 98–101. [Andreev D.Yu., Paramonov B.A., Muhtarova A.M. Modern wound coverings. Part I. *Vestnik khirurgii*. 2009; 168 (3): 98–101. (In Russ.)]
6. Назаренко Г.И., Сугурова И. Ю., Глянцев С.П. Рана. Повязка. Больной. Руководство для медсестер. М.: Медицина, 2002. [Nazarenko G.I., Sugurova I. Yu., Glyantsev S.P. Rana. Povyazka. Bol'noi. Rukovodstvo dlya medsester. Moscow: Meditsina, 2002. (In Russ.)]
7. Шаблин Д.В., Павленко С.Г., Евглевский А.А. и др. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза // Фундаментальные исследования. 2013. № 12–2. С. 361–365. [Shablin D.V., Pavlenko S.G., Evglevsky A.A. et al. Modern wound coverings in the local treatment of wounds of various genesis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 12–2: 361–365. (In Russ.)]
8. Луцевич Э.В., Иванян А.А., Толстых Г.П., Олтаржевская Н.Д. и др. Современные раневые покрытия / Под ред. Э.В. Луцевича. Москва-Смоленск. 1996. [Lutsevich E.V., Ivanyan A.A., Tolstykh G.P., Oltarzhetskaya N.D. et al. *Sovremennyye ranevyye pokrytiya*. Lutsevich E.V., editor. Moscow-Smolensk. 1996. (In Russ.)]
9. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Сырчина Н.В., Сазанов А.В., Сазанова М.Л. Разработка раневого покрытия с применением соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра. Научно-теоретическое обоснование. // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 10 (27). С. 420–423. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Syrchina N.V., Sazanov A.V., Sazanova M.L. Development of wound coating using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver. Scientific and theoretical justification. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki*. 2018; 10 (27): 420–423. (In Russ.)]
10. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Сырчина Н.В., Сазанов А.В., Елькин О.В. Разработка раневого покрытия с применением соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра. Экспериментальное исследование // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 10 (27) С. 423–425. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Syrchina N.V., Sazanov A.V., El'kin O.V. Development of wound coating using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver.



Experimental research. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2018; 10 (27): 423–425. (In Russ.)]

11. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Сазанов А.В., Сырчина Н.В. Разработка раневого покрытия с применением соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра. Результаты и обсуждение // *Современные научные исследования и разработки*. 2018. № 10 (27). С. 426–434. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Sazanov A.V., Syrchina N.V. Development of wound coating using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver. Results and discussion. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2018; 10 (27):426–434. (In Russ.)]

12. Marie Pierre Krafft, Jean G. Riess (2007). Perfluorocarbons: Life sciences and biomedical uses Dedicated to the memory of Professor Guy Ourisson, a true Renaissance. 45 (7): 1185–1198.

13. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Дунаева Е.Б., Сазанов А.В. Изучение регенерационных свойств новых перфторуглеродных соединений. Научно-теоретическое обоснование // *Modern Science*. 2021. № 12 (1). С. 13–17. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Dunaeva E.B., Sazanov A.V. Study of regenerative properties of new perfluorocarbon compounds. Scientific and theoretical justification. *Modern Science*. 2021; 12 (1): 13–17. (In Russ.)]

14. Орлов А.А., Григорян А.С., Мариничева И.Г. и др. Влияние перфторана на заживление мягких и костных ран у крыс // *Биомедицинский журнал Медлайн.ру*. 2004. Т. 5. С. 248–250. [Orlov A.A., Grigoryan A.S., Marinicheva I.G. et al. The effect of perfluorane on the healing of soft and bone wounds in rats. *Biomeditsinskii zhurnal Medlain.ru*. 2004; 5: 248–250. (In Russ.)]

15. Осипов А.П., Горшков Ю.В., Любимов А.Н. Особенности совместного применения карбогала и перфтордекалина при лечении ожогов // *Биомедицинский журнал Медлайн.ру*. 2004. Т. 5. С. 200–201. [Osipov A.P.,

Gorshkov Yu.V., Lyubimov A.N. Features of the combined use of carbogal and perfluorodecalin in the treatment of burns. *Biomeditsinskii zhurnal Medlain.ru*. 2004; 5: 248–250. (In Russ.)]

16. Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Савин Л.А. Лечение нейротрофических язв стоп у больных лепрой с использованием эмульсии перфторана // *Биомедицинский журнал Медлайн.ру*. 2004. Т. 5. С. 100–101. [Yushchenko A.A., Urlyapova N.G., Savin L.A. Treatment of neurotrophic foot ulcers in patients with leprosy using perfluorane emulsion. *Biomeditsinskii zhurnal Medlain.ru*. 2004; 5: 100–101. (In Russ.)]

17. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Дунаева Е.Б., Сазанов А.В. Возможность применения соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра в новых типах раневых покрытий. Экспериментальное исследование // *Вятский медицинский вестник*. 2022. № 2 (74). С. 63–66. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Dunaeva E.B., Sazanov A.V. Wound covering. Compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver: Experimental research. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 2 (74): 63–66. (In Russ.)]

18. Febriyenti. Physical evaluations of Haruan spray for wound dressing and wound healing. Febriyenti, Azmin Mohd. Noor, Saringat Bin Bai @ Baie. *International Journal of Drug Delivery*. 2011; 3: 116.

19. Попова Л.Н. Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран: автореф. дисс. <...> канд. мед. наук. Воронеж. 1942. [Popova L.N. Kak izmeryayutsya granitsy vnov' obrazuyushhegosya epidermisa pri zazhivlenii ran. [dissertation]. Voronezh. 1942. (In Russ.)]

20. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1971. 272 с. [Volkova O.V., Eletsy Yu.K. Osnovy gistologii s gistologicheskoi tehnikoi. Moscow: Meditsina, 1971. 272 p. (In Russ.)]

УДК 616.314-089.23:615.468.6

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-63-66

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРЕХ ОСНОВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ОПЕРАЦИИ «УДАЛЕНИЕ ЗУБА»

<sup>1</sup>Пчеляков А.А., <sup>1</sup>Дьячкова Е.Ю., <sup>1</sup>Пчелякова М.А., <sup>1</sup>Тарасенко С.В., <sup>1</sup>Свитич О.А., <sup>2</sup>Евлашин С.А.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия (119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2), email: blinkero4@mail.ru

<sup>2</sup>Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», г. Москва, Россия (121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1)

**Цель:** сравнить физические свойства шовных материалов, применяемых при операции удаления зуба: Vicryl, Prolene, PGA Resorba и Glycolon. Экспериментально были исследованы 4 материала на растяжимость, капиллярность и силу в узле. На аппарате «Instron 5969» изучали эластичность хирургических нитей и силу узла «2-1-1», завязанного посередине каждого образца. Также оценивали абсорбцию материалов в двух группах: моно- и полифиламентные нити, по шесть образцов из стерильной упаковки в каждой на установке, собранной авторами. При оценке растяжимости в узле для Vicryl, Glycolon, PGA Resorba и Prolene по критерию Краскела – Уоллиса было получено статистически значимое различие. При дальнейшем сравнении ближайших по средним значениям PGA и Vicryl была выявлена значительная разница между группами по критерию Манна – Уитни. Результат без значительных отличий в показателях был получен в опыте на силу узла. В исследовании на капиллярность материалы были поделены на две группы: моно- (Prolene, Glycolon) и полифиламентные (PGA Resorba и Vicryl) ввиду значительной разницы между ними, по данным расчетов по критерию Манна – Уитни. Лучшие значения были получены для мононитей – Glycolon и Prolene. Материалом выбора при операциях удаления зуба после экспериментальных исследований с учетом сохранения силы в узле и невысокой абсорбции на поверхности материала можно считать Glycolon.

Ключевые слова: шовный материал, удаление зуба, абсорбция, растяжимость, монофиламентный, полифиламентный.

## SUTURE MATERIALS IN TOOTH EXTRACTION. COMPARATIVE ANALYSIS OF THREE MAIN PHYSICAL PROPERTIES

<sup>1</sup>Pchelyakov A.A., <sup>1</sup>Diachkova E.Yu., <sup>1</sup>Pchelyakova M.A., <sup>1</sup>Tarasenko S.V., <sup>1</sup>Svitich O.A., <sup>2</sup>Evlashin S.A.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, Russia (119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, p. 2), email: blinkero4@mail.ru

<sup>2</sup>Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia (121205, Moscow, the territory of the innovation center Skolkovo, Bolshoy Boulevard, 30, bld. 1)

The objective is to compare the physical properties of the suture materials used in tooth extraction: Vicryl, Prolene, PGA Resorba and Glycolon. 4 materials were experimentally studied for extensibility, capillarity and knot strength. The elasticity of surgical sutures and the strength of the «2-1-1» knot tied in the middle of each specimen were studied on an Instron 5969 machine. Material absorption was also evaluated in two groups: mono- and polyfilament sutures, six sterile pack specimens each on a machine assembled by the authors. A statistically significant difference was obtained when evaluating the stretchability in the knot for Vicryl, Glycolon, PGA Resorba, and Prolene using the Kruskal-Wallis test. A further comparison of the closest mean values of PGA and Vicryl revealed a significant difference between the groups by Mann-Whitney test. A result with no significant difference in performance was obtained in the node strength experiment. In the capillarity study, the materials were divided into two groups: mono-(Prolene, Glycolon) and polyfilament (PGA Resorba and Vicryl) due to the significant difference between them according to the Mann-Whitney test calculations. The best values were obtained for monofilaments – Glycolon and Prolene. Glycolon can be considered the material of choice for tooth extraction operations after experimental studies, taking into account the preservation of force in the knot and not high absorption on the material surface.

Keywords: suture material, tooth extraction, absorption, stretchability, monofilament, polyfilament.

### Введение

При проведении многих оперативных вмешательств важным этапом является закрытие операционного поля посредством соединения тканей шовными материалами. В хирургической стоматологии шовный материал является единственным инородным телом, которое остается после операции в тканях и может приводить к ряду негативных реакций [1]. Также не стоит забывать, что при применении различных шовных материалов частота инфицирования лунки может варьироваться [2]. В современной хирургической стоматологии ведутся как разработка новых шовных материалов, так и усовершенствование существующих [3] с совершенствованием методик их применения [4]. По мнению некоторых авторов, послеоперационные осложнения с неустановленной этиологией могут быть следствием неправильной техники наложения швов, в результате чего происходит развязывание узлов и пропадает натяжение лоскутов [5]. В современной литературе имеются экспериментальные исследования шовных материалов, например, Плешков В.В. «Исследование механических свойств, рассасывающихся и нерассасывающихся шовных материалов» в Смоленском медицинском альманахе. Однако изучение шовных материалов, как и методы исследования, различаются с текущим экспериментом. Целью данного исследования является изучение физических свойств шовных материалов, применяемых при операциях удаления зуба: Викрил, Пролен, Гликолон, PGA Resorba. Данные шовные материалы были выбраны в качестве исследуемых по результатам анкетирования врачей-стоматологов на базе ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

### Материал и методы

В экспериментальном исследовании физических свойств синтетических шовных материалов, применяемых в стоматологии, использовались мате-

риалы компании Ethicon (США): рассасывающийся Vicryl и нерассасывающийся Prolene; хирургические нити компании Resorba (Германия): резорбируемые Glycolon и PGA Resorba.

Абсорбционные свойства каждого шовного материала изучались на базе Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech). Установка для проведения эксперимента была собрана самостоятельно авторами статьи и сотрудниками «Сколтех». Объем выборки был рассчитан с использованием формул Sample size на основе результатов схожего ранее опубликованного исследования и составил по три образца каждого наименования (всего в исследовании  $n = 12$ ) [4].

Экспериментальная установка состояла из двух частей: первая – штатив, на котором были закреплены изучаемые нити специальными тисками. Вторая – резервуар с водным раствором  $KMnO_4$  в концентрации 10% (Renewal, Россия), в который были опущены концы шовных материалов с закрепленными на них грузилами для нивелирования эффекта памяти формы у монофиламентных материалов (Prolene и Glycolon).

Вся установка была герметично упакована прозрачным пластиковым водонепроницаемым пакетом от окружающей среды. Материалы оставались нетронутыми, без воздействия внешних механических сил на них в течение 3 суток.

Во втором эксперименте на базе «Сколтех» изучались такие свойства, как сила в узле и эластичность материалов. Данные манипуляции выполнялись с помощью разрывной машины «Instron 5969 Dual Column Testing System» производителя Instron (Страна: USA). Изучаемый узел, завязанный на каждом шовном материале, участвующий в исследовании, – простой узел 2-1-1.

Викрил, Пролен, Гликолон, PGA Resorba в данном исследовании сформировали две группы по 12 образцов в каждой (по 6 образцов каждого наи-

менования): моно- и полифиламентные шовные материалы. Объем выборки был рассчитан с использованием формул Sample size на основе результатов схожего ранее опубликованного исследования [9]. Всего образцов  $n = 24$ .

Каждая хирургическая нить была разделена на две части, далее завязана обратно простым узлом. Конечная длина каждого экземпляра составила 20 см.

Образцы фиксировались в тисках разрывной машины «Instron 5969 Dual Column Testing System». Рабочий участок между тисками машины составлял 170 мм, к которым они возвращались машинным методом после каждого эксперимента. Узел на образцах был равноудален от фиксирующих элементов.

Скорость разрыва шовного материала после запуска составляла 100 мм/мин., при этом фиксируя и передавая показания об удлинении и величине приложенной силы с датчиков «Instron Series 2714 Cord and Yarn Grips».

Результаты 24 исследований были записаны и перенесены в табличный формат для удобства работы.

Для обработки данных использовались параметрические критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни, рассчитанные в R-Studio (v. 8.16.180499, 2021 г., Канада).

В статистическую обработку данных входило проведение расчетов средних значений, стандартных отклонений, медиан в каждой группе, применение методов непараметрической статистики: Краскела – Уоллиса (3-я и 4-я группы) и Манна – Уитни (попарное сравнение).

### Результаты и их обсуждение

В связи с неравенством квадратичных отклонений результатов, полученных в экспериментах на определение силы в узле и растяжимости материалов, для выявления разницы между группами в каждом исследовании использовался критерий Краскела – Уоллиса. Сила в узле:

При  $p < 0,05$  данный критерий Краскела – Уоллиса был равен:

$$H = (12/(N(N+1))) * (\sum T^2/n) - 3(N+1)$$

$$H = 0,008 * 16294,928 - 120$$

$$H = 5,3456.$$

По таблице критических значений значительной разницы между группами обнаружено не было.

Растяжимость материалов:

При  $p < 0,05$  в эластичности материалов были получены иные результаты:

$$H = (12/(N(N+1))) * (\sum T/n) - 3(N+1)$$

$$H = 0,024 * 3336,283 - 69$$

$$H = 10,1213,$$

что по таблице критических значений свидетельствует о значительной разнице показателей в исследуемых группах.

С помощью попарного сравнения всех четырех групп по критерию Манна – Уитни и расшифровкой U по таблице критических значений было установлено, что:

– Показатели материала Glycolon имеют значительное отличие от трех других групп и демонстрируют лучшие результаты.

– Шовные материалы PGA и Prolene показали средние значения и не имеют значительной разницы между собой (критическое значение U при  $p < 0,05$  равно 4).

– Результаты сравнения группы Vicryl с ближайшей по показателям группой PGA:

Значение U равно 1,5. Критическое значение U при  $p < 0,05$  равно 5. Следовательно, материалы имеют значительную разницу удлинения.

Абсорбция материалов:

В третьем эксперименте хирургические нити были поделены на две группы: моно- (Prolene и Glycolon) и полифиламентные (PGA и Vicryl) материалы ввиду значительной разницы результатов в миллиметрах между ними.

По результатам расчета критерия Краскела – Уоллиса была выявлена значительная разница между группами:

$$H = (12/(N(N+1))) * (\sum T^2/n) - 3(N+1)$$

$$H = 0,044 * 1381 - 51$$

$$H = 9,9265 \text{ (при } p < 0,05)$$

В ходе вычислений, проведенных в первом и втором эксперименте, было обнаружено незначительное превалирование результатов материала Glycolon над остальными нитями.

Расчетами критериев в экспериментах на капиллярность было установлено, что фитильный эффект Prolene и Glycolon значительно ниже, чем у PGA и Vicryl, из-за значительных структурных различий. Поэтому риск вторичной инфекции в ранах, ушитых монофиламентом, ниже, чем в ранах, ушитых полифиламентом.

Результаты, полученные в экспериментах, обусловлены различием структур четырех групп материалов. Недостатком данного исследования является небольшой размер выборки, несмотря на расчеты объема выборки. Отрицательные результаты для материала Vicryl могут быть обусловлены спецификой партии при производстве.

В Смоленском медицинском альманахе опубликована статья Плешкова В.В. [7]. Шовные материалы, использовавшиеся в исследовании, отличались от нитей данной статьи в нескольких наименованиях. Сила в узле измерялась посредством гидродинамической установки, собранной вручную автором статьи. Вследствие данных отличий между результатами экспериментов имеются различия в абсолютных величинах в Ньютонах. Но корреляция измерений внутри групп в нашем исследовании и в эксперименте упоминаемой статьи совпадает. Что позволяет сделать вывод о корректности проведенного нами исследования.

### Выводы

1. Шовным материалом выбора при операциях в хирургической стоматологии является Glycolon.

2. Vicryl требует дальнейших клинических испытаний, чтобы сделать выводы о влиянии результатов прочности узлов, растяжимости и капиллярности на течение послеоперационного периода.

### Благодарность

Хотим выразить признательность за помощь в проведении эксперимента сотрудникам «Сколковского института науки и технологий» Бондаревой Юлии Владимировне, Кузьминовой Юлии Олеговне.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература

1. Pettinari M.J., Nikel P.I., Ruiz J.A., Méndez B.S. ArgA redox mutants as a source of reduced bioproducts. *J. Mol. Microbiol. iotechnol.* 2008; 15 (1): 41–7.
2. Мохов Е., Петрова М., Жеребченко А., и др. Особенности заживления ран, ушитых с помощью нового биорезорбируемого антимикробного шовного материала // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. Т. 7. № 3. С. 201–207. [Mokhov E., Petrova M., Zherebchenko A. et al. Features of healing of wounds sutured with a new bioresorbable antimicrobial suture material *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii.* 2014; 7 (3): 201–207. (In Russ.)]
3. Морозов А.М. и др. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. Т. 12. № 3. С. 193–198. [Morozov A.M. Possibilities of developing a new biologically active suture material in surgery. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii.* 2019; 12 (3): 193–198. (In Russ.)]
4. Бонцевич Д.Н. Капиллярность и фитильность модифицированного и традиционного шовного материала // Проблемы здоровья и экологии. 2007. № 3. С. 135–140. [Bontsevich D.N. Capillarity and wickedness of modified and traditional suture material. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2007; 3: 135–140. (In Russ.)]
5. Липатов В.А., Северинов Д.А., Денисов А.А., Лазаренко С.В., Григорьев Н.Н. Исследование физико-механических характеристик шовного материала в эксперименте при операциях на печени // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28. № 2. С. 193–199. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Denisov A.A., Lazarenko S.V., Grigor'ev N.N. Study of the physical and mechanical characteristics of the suture material in the experiment during operations on the liver. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2020; 28 (2): 193–199. (In Russ.)]
6. Латышова Л.С., Васильев Ю.С., Финадеев А.П., Кузьмина Е.В., Пономарев К.П. Техника хирургических швов. Учебное пособие. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России 2017. 20 с. [Latyushina L.S., Vasiliev Yu.S., Finadeev A.P., Kuz'mina E.V., Ponomarev K.P. *Tekhnika khirurgicheskikh shvov.* Study guide. 20 p. (In Russ.)]
7. Плешков В.В. Исследование механических свойств рассасывающихся и нерассасывающихся шовных материалов // Смоленский медицинский альманах. 2021. № 3. С. 80–84. [Pleshkov V.V. Investigation of mechanical properties of absorbable and non-absorbable suture materials. *Smolenskii meditsinskii al'manakh.* 2021; 3: 80–84. (In Russ.)]
8. Першуков А.В. Шовный материал в стоматологии // Scientist. 2021. № 2 (16). С. 12. [Pershukov A.V. Suture material in dentistry. *Scientist.* 2021; 2 (16): 12. (In Russ.)]
9. Федоров А.Е., Самарцев В.А., Гаврилов В.А. и др. Экспериментальное исследование механических свойств современных хирургических рассасывающихся шовных материалов // Российский журнал биомеханики. 2009. № 4. [Fedorov A.E., Samartsev V.A., Gavrilov V.A. et al. Experimental study of mechanical properties of modern surgical absorbable suture materials. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki.* 2009; 4. (In Russ.)]

УДК 612.12:612.8.04

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-66-70

## ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ С УЧЕТОМ ТИПА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Спицин А.П., Колодкина Е.В., Железнова А.Д., Бяков И.С.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

**Цель исследования** – изучить показатели артериальной жесткости у здоровых лиц и выявить их взаимосвязи с показателями гемодинамики, типом вегетативной регуляции. **Обследованы** 126 студентов старших курсов, которые были поделены на группы в зависимости от величины индекса жесткости сосудов (ИЖ). **Всем** обследуемым измеряли АД и ЧСС. **Определяли:** 1) ударный объем крови (УОК, мл), 2) минутный объем крови (МОК, л/мин.), 3) общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$ ); 4) удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС). **Проводили** контурный анализ пульсовой волны с помощью аппаратно-программного комплекса Pulse Lite. **Была выявлена** тенденция к увеличению жесткости сосудистой стенки по мере увеличения артериального давления. **На величину** индекса жесткости оказывает влияние доминирующий тип автономной нервной системы. **При доминировании** парасимпатического отдела АНС наблюдаются более высокие значения индекса жесткости, по-видимому, связанные с низким ударным объемом крови и высоким удельным периферическим сопротивлением. **У 7,2%** обследованных студентов и ординаторов индекс жесткости превышал 9 м/с. **Это подтверждает** важность оценки субклинических сосудистых нарушений, в частности индекса жесткости сосудов, на этапе профилактических обследований. **Выявлена** прямая связь между значениями АД и величиной индекса сосудистой жесткости. **При оценке** таких показателей, как индекс жесткости и индекс отражения, была отмечена связь с типом АНС. **Наивысшие** показатели индекса жесткости сосудов отмечены у лиц с ваготоническим типом регуляции.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, жесткость сосудов, студенты.

## VESSEL RIGIDITY ASSESSMENT IN SENIOR STUDENTS DUE TO THE TYPE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

Spitsin A.P., Kolodkina E.V., Zheleznova A.D., Byakov I.S.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

The research aims to study arterial rigidity indicators in healthy individuals and to identify their correlation with hemodynamic parameters, the type of autonomic regulation. 166 senior students were examined, divided into groups depending on the magnitude of the vascular stiffness index. All subjects underwent blood pressure and heart rate measurement. The following evaluations were done: 1) impact volume of blood, ml, 2) minute volume of blood (MVB, l/min), 3) total peripheral vascular resistance (TPVR); 4) specific peripheral vascular resistance. Contour analysis of the pulse wave was conducted using the hardware-software complex Pulse Lite). A tendency towards an increase in stiffness of the vascular wall was revealed as far as functional changes in central hemodynamics increased. The stiffness index is influenced by the dominant type of autonomic nervous system. Dominance of the parasympathetic part of the ANS leads to higher values of the stiffness index, it was observed, which is apparently associated with a low stroke volume of blood and high specific peripheral resistance. The data obtained justify the significance of introducing a method to assess the stiffness of the vascular wall. Evaluating such indicators as the stiffness index and reflection index revealed their correlation with the type of ANS. The largest figures of vascular stiffness were found in individuals having vagotonic type of central hemodynamics.

Keywords: cardiovascular system, vascular stiffness, students.

## Введение

Обучение в высшей школе – многокомпонентный и достаточно длительный процесс, имеющий ряд характерных особенностей и предъявляющий высокие требования к пластичности психики и физиологии молодых людей. Исследование физиологического состояния студентов в течение повседневной учебной деятельности выявило у большинства обследованных множественные нарушения состояния их здоровья [1].

В связи с тем, что многие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний реализуют себя через изменение сосудистой жесткости, повышение ригидности сосудистой стенки может быть интегральным маркером, отражающим сосудистые риски [2, 3].

Известно, что увеличение жесткости сосудистой стенки определяется повышенным сосудистым тонусом, в основе которого лежат дисрегуляторные изменения. Особого внимания заслуживают методы, позволяющие оценить возможность выявления изменений артериальной стенки на ранних стадиях, что может быть зарегистрировано с помощью оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [4, 5, 6]. Определение СРПВ в последние годы считают одним из интегральных и независимых показателей повышения жесткости сосудистой стенки и предикторов ССЗ [7].

В связи с тем, что многие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний реализуют себя через изменение сосудистой жесткости, повышение ригидности сосудистой стенки может быть интегральным маркером, отражающим сосудистые риски [2, 3].

Вследствие повышения жесткости сосудистой стенки происходит нарушение демпфирующей функции крупных артерий, в результате чего увеличивается повреждающее действие пульсовой волны на сосуды [8, 9].

Представляет интерес исследование сосудистой стенки у здоровых лиц молодого возраста различного пола и типа вегетативной реактивности.

Цель и задачи исследования: изучить показатели артериальной жесткости у здоровых лиц и выявить их взаимосвязи с показателями гемодинамики, типом вегетативной регуляции.

## Материал и методы

В исследование было включено 126 практически здоровых лиц, из них студенты старших курсов

(85 человек) и ординаторы первого года обучения (41 человек). Всего включено 88 девушек и 38 юношей медицинского университета в возрасте от 19 до 27 лет ( $21,7 \pm 0,17$ ). Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием физиологического обследования, получено информированное согласие на него. Антропометрическое обследование включало измерение роста и массы тела. Процедура проведения исследования соответствовала этическим медико-физиологическим нормам: обследуемые в письменном виде давали добровольное согласие на участие в исследовании и при желании, на любом этапе, могли отказаться от него. Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), систолическое (САД, мм рт. ст.) и диастолическое (ДАД, мм рт. ст.) артериальное давление крови измеряли манометром «Омрон 705IT» (Япония) по общепринятой методике. Критерии установления границ нормального артериального давления базировались на рекомендациях АСС и АНА по артериальной гипертензии 2017 года. Для изучения показателей центральной и регионарной гемодинамики определяли: 1) ударный объем крови (УОК, мл), 2) минутный объем крови (МОК, л/мин.), 3) ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>), позволяющий более точно оценить систолический выброс сердца, соотносимый с индивидуальными антропометрическими особенностями, 4) сердечный индекс (СИ, л/мин./м<sup>2</sup>), унифицированный, наиболее информативный показатель для оценки функционального состояния левого желудочка и типа гемодинамики, 5) общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$ ), являющееся одним из основных факторов, определяющих колебания артериального давления и отражающих постнагрузку на левый желудочек. Изменение этого показателя имеет направленность, прямо противоположную значению СИ, и также характеризует тип центральной гемодинамики, 6) удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС), имеет то же клиническое значение, что и ОПСС, но более точно отражает резистивность сосудистого русла по отношению к антропометрическим параметрам организма. Рассчитывали также вегетативный индекс Кердо по формуле:  $\text{ВИ} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС})$ , где ВИ – вегетативный индекс. ДАД – диастолическое артериальное давление. Известно, что при значениях  $\text{ВИК} < 0$  вегетативная реактивность характеризуется как парасимпатикотония, при  $\text{ВИК} > 0$  – симпатикотония, при  $\text{ВИК} = 0$  как вегетативное равновесие [10].

Для оценки структурно-функционального состояния стенки крупных сосудов и параметров центральной гемодинамики использован метод фотопле-

тизмографии – компьютерный фотоплетизмограф Pulse Lite. Исследование проводилось в утренние часы, строго натощак, пациенты перед процедурой не курили и не употребляли кофе. Анализ проводился в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22 °С. При проведении исследования пациенты находились в положении сидя, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора Pulse Lite устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье на уровне сердца [11].

При автоматическом контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие показатели: амплитуда дикротической волны (АДВ), амплитуда пульсовой волны (АПВ), высота инцизуры (ВИ), время наполнения (ВН, с), время отражения пульсовой волны (ВОВ, с), длительность анакротической фазы пульсовой волны (ДАФ, с), продолжительность диастолической фазы сердечного цикла (ДД, с), длительность дикротической фазы пульсовой волны (ДДФ, с), длительность пульсовой волны (ДПВ, с), продолжительность систолической фазы сердечного цикла (ДС, с), длительность фазы изгнания (ДФИ, с), индекс восходящей волны (ИВВ, %), индекс дикротической волны (ИДВ, %), время отражения пульсовой волны (ВОВ, с), индекс жесткости (ИЖ, м/с), индекс отражения (ИО, %). Индекс жесткости (ригидности) – параметр, коррелирующий со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ). Индекс отражения – параметр, позволяющий измерить сосудистый тонус и оценить эндотелиальную функцию сосудов. [12, 13].

Исследуемые систематизированы и сгруппированы согласно полу, индексу жесткости сосудов (ИЖ) и доминирующему типу автономной нервной системы (по индексу Кердо). После предварительного анализа полученных данных были сформированы группы на основе значений индекса жесткости. В первую группу вошли испытуемые с ИЖ от 4–5 м/с, во вторую – от 6 до 7 м/с, в третью – от 8 до 9 м/с и в четвертую – свыше 10 м/с.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро – Уилка. Так как полученные данные подчинялись закону нормального распределения, согласно критерию Колмогорова – Смирнова, они были представлены в формате  $(M \pm m)$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – стандартная ошибка средней, а при сравнении 2 независимых групп использовался критерий Стьюдента ( $t$ -test). Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В первой группе ( $n = 19$ ) среднее значение индекса жесткости составило  $4,79 \pm 0,009$  м/с. Фактическая ЧСС отличалась от должной на  $118 \pm 3,53\%$  ( $80 \pm 2,38$  и  $79,4 \pm 2,05$  соответственно). Ударный объем крови (УОК) соответствовал должному значению ( $66,72 \pm 1,57$  мл и  $71,57 \pm 2,08$  мл). Увеличение минутного объема крови идет не за счет инотропного механизма сердца (рост ударного объема крови), а за счет увеличения ЧСС. Известно, что наиболее оптимальным типом регуляции кровообращения является эукинетический. Гиперкинетический тип указывает на напряжение функционирования системы кровообращения [14].

Удельное периферическое сопротивление (УПСС) составляло  $108,8 \pm 4,70\%$  от должного значения.

Исследование ИЖ в зависимости от доминирующего типа АНС выявило следующие особенности. При доминировании симпатического отдела АНС (ВИК= $14,3 \pm 1,71$ ) ИЖ составил в среднем  $4,8 \pm 0,1$  м/с. Фактическая ЧСС превышала должные значения ( $67,9 \pm 0,74$  и составила в среднем  $82 \pm 2,14$ ). Фактический ударный объем крови не отличался от должного значения ( $69,14 \pm 1,56$  мл против  $68,43 \pm 1,80$  мл). УПСС также соответствовало должным значениям ( $22,31 \pm 0,89$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  и  $22,4 \pm 0,56$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  соответственно).

При доминировании парасимпатического отдела АНС (ВИК= $-13,3 \pm 7,35$ ) ИЖ был незначительно больше по сравнению с симпатотониками и составил  $5,0 \pm 0,002$  м/с соответственно. Фактическая ЧСС несущественно отличалась от должных значений ( $76 \pm 1,99$  и  $70,8 \pm 7,09$ ), но в то же время истинное значение УОК было значительно ниже должного значения ( $57,75 \pm 1,34$  мл и  $79,69 \pm 4,82$  мл соответственно). При этом минутный объем крови достигал только  $73,57 \pm 4,72\%$  от должного значения. Известно, что МОК является интегральной характеристикой кровообращения, который направлен на обеспечение метаболических потребностей организма. Важно отметить и существенное увеличение УПСС по сравнению с должными значениями ( $33,41 \pm 2,82$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  и  $24,06 \pm 0,56$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  соответственно).

Таким образом, при доминировании парасимпатического отдела АНС наблюдается увеличение ИЖ, по-видимому, связанное с отклонениями УОК, УПСС от должных значений.

Во второй группе ( $n = 79$ ) среднее значение ИЖ составило  $6,34 \pm 0,056$  м/с. Фактическая ЧСС отличалась от должной на  $121,7 \pm 2,22\%$  ( $81,4 \pm 1,38$  и  $67,1 \pm 0,39$  соответственно). Ударный объем крови (УОК) достигал  $64,72 \pm 0,39$  мл и составлял  $74 \pm 1,7\%$  от должной величины. Удельное периферическое сопротивление (УПСС) составляло  $115,6 \pm 2,85\%$  от должного значения, но при этом фактический МОК был меньше должного значения и достигал только  $90,6 \pm 2,16\%$ . Известно, что увеличение величины ОПС связано с уменьшением МОК и отражает уровень нагрузки на левый желудочек сердца и состояние прекапиллярного кровотока [15].

При анализе различий показателей гемодинамики в зависимости от пола установлено следующее. У лиц женского пола ( $n = 53$ ) ИЖ составлял  $6,41 \pm 0,07$  м/с. Фактическая ЧСС была больше должных значений ( $82,8 \pm 1,65$  против  $68,8 \pm 0,31$ ). УОК мало отличался от должного значения. Также не было различий и по значениям МОК. Выявлено незначительное увеличение УПСС ( $105,5 \pm 2,72\%$  от должной величины). Таким образом, поддержание оптимального МОК у лиц женского пола достигается за счет увеличения ЧСС и при этом наблюдается увеличение ИЖ по сравнению с первой группой.

У лиц мужского пола ( $n = 25$ ) ИЖ был меньше, чем у лиц женского пола, и составлял  $6,22 \pm 0,086$  м/с. Фактическая ЧСС достигала  $124,5 \pm 4,65\%$  от должной величины ( $78,5 \pm 2,53$  и  $63,4 \pm 0,49$  соответственно). В то же время истинное значение УОК было значительно ниже должного ( $64,65 \pm 1,74$  мл против  $87,32 \pm 2,49$  мл). Фактическое значение УПСС было значительно больше должных значений ( $35,09 \pm 1,47$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  против  $25,5 \pm 0,36$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$ ). При этом МОК достигал только  $75,12 \pm 2,4\%$  от должного значения. По данным Э.И. Начкиной, увеличение ЧСС на 2,0 удара/мин. (5%), т. е. хронотропный эффект давал дополнитель-

но к МОК только 80 мл/мин., а остальное увеличение его количества происходило за счет нарастания ОЦК (выход из депо, задержка жидкости, возможно На, за счет почечного фактора) [16]. Таким образом, несмотря на увеличение ЧСС, фактический МОК не достигает должных значений.

До сих пор ведутся дискуссии относительно патогенеза повышения АД – связано ли последнее с увеличением общего периферического сопротивления или с увеличением ОЦК, а, возможно, и с взаимодействием этих и других механизмов. Имеются данные о связи увеличения сердечно-сосудистого риска при повышении АД на каждый мм рт. ст. свыше 110 мм рт. ст. [17].

В нашем случае ОПСС было значительно больше должных значений. Таким образом, вклад ОПСС в регуляцию АД однозначен.

Исследование ИЖ в данной группе в зависимости от доминирующего типа АНС выявило следующие особенности. При доминировании симпатического отдела АНС ( $n=46$ ) ИЖ составил  $6,38 \pm 0,075$  м/с. Фактическая ЧСС составляла  $130 \pm 2,64\%$  от должной ( $87,4 \pm 1,59$  против  $67,4 \pm 0,49$ ). Ударный объем крови практически не отличался от должного значения. Также не было различий и в величине УПСС. В целом должный и фактический МОК соответствовали друг другу. Таким образом, оптимальный МОК поддерживается за счет более высокой ЧСС.

При доминировании парасимпатического отдела АНС ( $n = 27$ ) ИЖ в данной группе составил  $6,31 \pm 0,091$  м/с. Фактическая ЧСС мало отличалась от должной ( $70,3 \pm 1,36$  и  $66,4 \pm 0,62$ ). Истинное значение УОК было меньше и составляло только  $74,5 \pm 2,09\%$  от должного значения. Фактические значения УПСС существенно превышали должные значения ( $34,55 \pm 1,43$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  против  $24,97 \pm 0,42$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$ ). При этом фактический минутный объем крови составлял только  $74,5 \pm 2,09\%$  от должного значения.

Сравнение показателей гемодинамики и жесткости сосудов с одинаковым типом АНС в зависимости от пола показало следующее. При доминировании симпатического отдела автономной нервной системы ИЖ, ЧСС, УОК практически не отличались. В то же время УПСС у лиц мужского пола было значительно больше должных значений ( $120,2 \pm 3,84\%$  от должного значения), а у лиц женского пола различий не обнаружено. Поэтому МОК у мужчин достигал только  $84,28 \pm 2,77\%$  от должной величины.

При ваготоническом типе доминирования ИЖ у женщин был больше ( $6,42 \pm 0,13$  м/с против  $6,17 \pm 0,11$  м/с у мужчин. При этом фактические значения ЧСС, УОК, МОК практически не различались. Важно отметить, что истинный УОК у мужчин составлял только  $67,72 \pm 2,78\%$  по сравнению с  $80,37 \pm 2,52\%$  у лиц женского пола, а УПСС у лиц мужского пола было выше на  $150 \pm 5,45\%$  по сравнению с  $126 \pm 4,21\%$  у женщин от должных значений.

В третьей группе ( $n = 19$ ) среднее значение ИЖ составило  $8,37 \pm 0,12$  м/с. Фактическая ЧСС отличалась от должной на  $123,7 \pm 4,86\%$  ( $83,5 \pm 3,20$  и  $67,5 \pm 0,69$  соответственно). Ударный объем крови достигал  $70,77 \pm 3,35$  мл и составлял  $94,5 \pm 5,31\%$  от должной величины. Удельное периферическое сопротивление составляло  $114,6 \pm 8,17\%$  от должного значения, но при этом фактический МОК был меньше должного значения и достигал только  $94,56 \pm 5,31\%$ .

Исследование ИЖ в зависимости от доминирующего типа АНС выявило следующие особенности. При доминировании симпатического отдела АНС ( $n = 15$ ) ИЖ составил  $8,5 \pm 0,14$  м/с. Фактическая ЧСС составляла  $131,6 \pm 4,64\%$  от должной ( $89,4 \pm 2,97$  против  $67,8 \pm 0,81$ ). Ударный объем крови практически не отличался от должного значения. Также не было различий и в величине УПСС. В целом должный и фактический МОК соответствовали друг другу. Важно отметить высокую активность симпатического отдела АНС. ВИК у данной категории лиц составил  $17 \pm 2,44$ . Таким образом, оптимальный МОК поддерживается за счет высокой ЧСС.

При доминировании парасимпатического отдела АНС ( $n = 27$ ) ИЖ в данной группе оказался меньше по сравнению с симпатотониками и равнялся  $8,01 \pm 0,011$  м/с. Фактическая ЧСС мало отличалась от должной ( $66,8 \pm 3,27$  и  $66,9 \pm 1,32$  соответственно). Истинное значение УОК было меньше и составляло только  $65,05 \pm 6,64\%$  от должного значения. Ударный (систолический) объем крови (УОК) является важнейшим показателем гемодинамики, который, в том числе, характеризует адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы и непосредственно сократительной активности миокарда. Известно, что оптимальные величины УОК в состоянии покоя варьируются в пределах от 65 до 100 мл, что позволяет в нашем случае говорить о нахождении их на нижней границе нормы.

Фактические значения УПСС существенно превышали должные значения ( $40,55 \pm 5,63$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$  против  $24,59 \pm 1,09$   $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$ ). Это превышает должную величину ОПСС на  $162 \pm 17,34\%$ . При этом фактический минутный объем крови составлял только  $65,05 \pm 6,69\%$  от должного значения.

В четвертой группе ( $n = 5$ ) значение ИЖ составило  $10,6 \pm 0,32$  м/с, причем он оказался практически одинаковым независимо от доминирующего типа вегетативной регуляции. В то же время индекс отражения существенно отличался. Так, у симпатотоников он составил  $61 \pm 6,53\%$ , а у ваготоников  $-88 \pm 4,24\%$ . Систолическое и диастолическое артериальное давление также не имело существенных различий. Обращала внимание высокая ЧСС в подгруппе симпатотоников ( $99,7 \pm 12,7$  при должной  $66,9 \pm 1,95$ ). В исследовании А.А. Mangoni и соавт. [18] в условиях эксперимента показано, что при увеличении ЧСС одновременно отмечалось и снижение растяжимости артерий.

R.G. Asmar и соавт. [19] в своем исследовании у пациентов с АГ проанализировал зависимость между скоростью пульсовой волны (СПВ), АД и ЧСС. Констатируется достоверная прямая корреляция между СПВ и ЧСС в дневное время в амбулаторных условиях.

В той и другой подгруппе значения сердечного индекса были меньше должных значений, что указывает на снижение эффективности кровоснабжения. У ваготоников величина сердечного индекса составляла только  $75,13 \pm 4,85\%$  от должного, а у лиц с доминированием симпатического отдела АНС –  $110,5 \pm 9,13\%$ . Интересно отметить, что у симпатотоников УПСС было ниже должных значений ( $92,6 \pm 8,36\%$  от должного), а у ваготоников – фактическое значение УПСС превышало должные значения на  $134,0 \pm 8,57\%$ .

## Выводы

1. Сравнительная характеристика данных показала, что имеется прямая связь между артериальной

жесткостью сосудов и показателями центральной гемодинамикой. Повышение жесткости сосудов увеличивается по мере повышения артериального давления. На величину индекса сосудистой жесткости влияет тип автономной нервной системы.

2. При доминировании парасимпатического отдела АНС наблюдаются более высокие значения индекса жесткости, по-видимому, связанные с низким ударным объемом крови и высоким удельным периферическим сопротивлением.

3. Для здоровых лиц с индексом жесткости сосудов больше 9 м/с характерна высокая ЧСС ( $99,7 \pm 12,7$  при должной  $66,9 \pm 1,95$ ).

4. У 7,2% обследованных студентов и ординаторов индекс жесткости превышал 9 м/с, что можно расценивать как маркер повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это подтверждает важность оценки субклинических сосудистых нарушений, в частности индекса жесткости сосудов, на этапе профилактических обследований.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Сергиенко В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5. № 2. С. 33–39. [Mychka V.B., Mamyrbayeva K.M., Sergiyenko V.B., Masenko V.P., Chazova I.E. Possibilities of primary prevention of cerebrovascular complications in patients with metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (2): 33–39. (In Russ.)]
2. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002; 39: 10–15.
3. Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2003; 23: 554–566.
4. Vasan R.S., Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43: 1239–1245.
5. Mitchell G.F., Guo C.Y., Benjamin E.J., Larson M.G., Keyes M.J., Vita J.A., Vasan R.S., Levy D. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 115: 2628–2636.
6. Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J. Am Coll. Cardiol*. 2011; 57 (14): 1511–1522.
7. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236.
8. Arnett D.K., Evans G.W., Riley W.A. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J. Epidemiol*. 1994; 15: 669–682.
9. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. On behalf of the European Network of Non-invasive Investigation of large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 2588–2605.

10. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности морфофункциональных профилей и межсистемных взаимосвязей у юношей – уроженцев Севера с различным типом вегетативной регуляции // Экология человека. 2016. № 9. С. 21–29. [Aver'yanova I.V., Maksimov A.L. Features of morphofunctional profiles and intersystem relationships in young men – natives of the North with different types of vegetative regulation. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 9: 21–29. (In Russ.)]

11. Heffernan K.S., Patvardhan E.A., Hession M., Ruan J., Karas R.H., Kuvin J.T. Elevated augmentation index derived from peripheral arterial tonometry is associated with abnormal ventricular-vascular coupling. *Clin. Phys. Funct. Imag*. 2010; 30 (5): 313–317.

12. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. № 15 (2). С. 4–19. [Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkol'nik Ye.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.I. et al. The agreed opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (2): 4–19. (In Russ.)]

13. Ефремушкин Г.Г., Денисова Е.А., Филиппова Т.В. Гемодинамика в магистральных артериях у здоровых людей молодого возраста // Российский кардиологический журнал. 2009. № 1 (75). С. 18–23. [Yefremushkin G.G., Denisova Ye.A., Filippova T.V. Hemodynamics in the main arteries in healthy young people. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal*. 2009; 1 (75): 18–23. (In Russ.)]

14. Левушкин С.П. Комплексная оценка физической работоспособности юношей // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 5. С. 68. [Levushkin S.P. Complex assessment of physical performance of young men. *Fiziologiya cheloveka*. 2001; 27 (5): 68. (In Russ.)]

15. Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. М.: Медицина. 1986. 224 с. [Bisyarina V.P., Yakovlev V.M., Kuksa P.Ya. Arterial'nye sosudy i vozrast. Moscow: Meditsina. 1986. 224 p. (In Russ.)]

16. Начкина Э.И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом II типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8 (2). С. 39–45. [Nachkina E.I. Remodeling of the heart in patients with arterial hypertension without impaired carbohydrate metabolism and in combination with type 2 diabetes mellitus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009; 8 (2): 39–45. (In Russ.)]

17. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2008. № 7 (6). С. 32. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (third revision) *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Prilozheniye 2*. 2008; 7 (6): 32. (In Russ.)]

18. Mangoni A.A., Mircoli L., Giannattasio C. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J. Hypertens*. 1996; 14: 897–901.

19. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. *J. Hypertens*. 1999; 3: 9.



## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С УЧЕТОМ ХРОНОТИПА

Частоедова И.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

**Цель исследования:** выявить психофизиологические особенности и дать характеристику показателям гемодинамики у студентов различных хронотипов. В исследование были включены практически здоровые обучающиеся 19–23 лет ( $n = 150$ ). Проводились оценка психофизиологических показателей (реактивной и личностной тревожности, экстраверсии, эмоциональной устойчивости, физической работоспособности), измерение и расчет показателей гемодинамики у студентов различных хронотипов («голуби», «совы», «жаворонки»). Результаты проведенного исследования показывают, что чаще всего у студентов выявлялся хронотип «голуби», а реже всего – «жаворонки». Были обнаружены гендерные особенности во взаимосвязях хронотипов с психофизиологическими параметрами (тревожностью, нейротизмом, физической работоспособностью) и показателями гемодинамики (пульсовым давлением, ударным объемом крови, частотой сердечных сокращений, минутным объемом крови, двойным произведением, коэффициентом экономичности кровообращения).

**Ключевые слова:** хронотип, тревожность, эмоциональная устойчивость, физическая работоспособность, показатели гемодинамики.

## PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES AND INDICATORS OF HEMODYNAMICS IN STUDENTS DUE TO THE CHRONOTYPE

Chastoedova I.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

**The objective of the study is to identify psychophysiological features and to characterize hemodynamic parameters in students of various chronotypes. Practically healthy students aged 19-23 ( $n=150$ ) were included in the study. The assessment of psychophysiological indicators (reactive and personal anxiety, extraversion, emotional stability, physical performance), measurement and calculation of hemodynamic parameters in students of various chronotypes (pigeons, owls, larks) was carried out. The results of the study show that the chronotype pigeons was most often detected among students, and larks were less often detected. Gender features were found in the relationship of chronotypes with psychophysiological parameters (anxiety, neuroticism, physical performance) and hemodynamic parameters (pulse pressure, shock blood volume, heart rate, minute blood volume, double product, efficiency of blood circulation rate).**

**Keywords:** chronotype, anxiety, emotional stability, physical performance, hemodynamic parameters.

### Введение

Хронотип человека является универсальным критерием для определения функционального состояния организма, определяет его эмоциональное состояние, физическую и умственную работоспособность.

Данные по распределению хронотипов среди обучающихся вузов достаточно сильно отличаются в зависимости от региона проживания. Так, в исследовании студентов Алтайского университета преобладают «совы» (более 50%), «голубей» 21–25% и примерно такое же количество «жаворонков» [1]. Однако для северных регионов преобладающим хронотипом является аритмический («голуби») – 56–58%, доля «сов» увеличивается до 38–40%, а количество представителей утреннего хронотипа («жаворонков») снижается до 2–4% [2, 3].

Несмотря на многочисленные исследования, в которых оценивается взаимосвязь хронотипа с различными психофизиологическими характеристиками и уровнем успеваемости студентов [4, 5, 6, 7, 8], показателей внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма [9], параметров центральной ге-

модинамики [2], данная проблема по-прежнему остается актуальной для изучения. Особый интерес представляет исследование хронотипической зависимости реакции сердечно-сосудистой системы в процессе адаптации к различным стрессогенным факторам, сопровождающим учебную деятельность.

**Цель исследования:** выявить психофизиологические особенности и дать характеристику показателям гемодинамики у студентов различных хронотипов.

### Материал и методы

В исследовании участвовали 150 студентов (36 юношей и 114 девушек) 2-го курса Кировского государственного медицинского университета в возрасте 19–23 лет (средний возраст  $19,66 \pm 0,09$  года). Исследование проводили в весеннем семестре, в первой половине учебного дня (до 12 часов), в период, когда не было сдачи зачетов и коллоквиумов.

Для определения хронотипа использовался тест-опросник Хорна – Остберга [10] в модификации С.И. Степановой, который позволяет выявить предпочтения человека по оптимальному времени для

различных видов деятельности (время отхода ко сну, продолжительности сна, пика физической и умственной работы). Хронотип оценивался по сумме баллов: свыше 77 баллов – утренний тип («жаворонок»), 58–76 баллов – аритмичный тип («голубь»), ниже 57 баллов – вечерний тип («сова»).

Личностную (ЛТ) и реактивную тревожность (РТ) оценивали с помощью теста Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина (1981). Интерпретация результатов проводилась по сумме баллов: до 30 баллов – низкая тревожность, 31–45 баллов – умеренная, 46 и более баллов – высокая.

Для оценки интроверсии-экстраверсии и эмоциональной устойчивости-нейротизма применяли опросник Г. Айзенка в адаптации А.Г. Шмелева. Средние значения по шкале интроверсии-экстраверсии – 9–14 баллов, по шкале эмоциональной устойчивости-нейротизма – 8–13 баллов.

Для оценки физической работоспособности применялась проба Руфье – Диксона, которая позволяет оценить не только выраженность реакции сердечно-сосудистой системы на стандартную физическую нагрузку, но и общую выносливость. Проба проводилась по общепринятому методу путем измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью пульсоксиметра «Armed YX302» до и после выполнения физической нагрузки (30 приседаний за 45 секунд). Регистрация ЧСС проводилась на первых и последних 15 секундах первой минуты восстановления. Уровень физической работоспособности определялся по баллам, полученным при расчете индекса работоспособности: 0,1–5 баллов – «отлично», 5,1–10 баллов – «хорошо», 10,1–15 баллов – «удовлетворительно», более 15,1 балла – «плохо».

Также проводили оценку показателей гемодинамики: в состоянии покоя в положении сидя на правой руке трехкратно с интервалом в 3 минуты измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), систолическое (САД, мм рт. ст.) и диастолическое (ДАД, мм рт. ст.) артериальное давление с использованием тонометра цифрового AND (модель «UA-888» с сетевым адаптером). Критерии установления уровней нормального артериального давления базировались на клинических рекомендациях российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года. Из исследования были исключены испытуемые, у которых при измерении показателей была выявлена эмоциональная реакция на саму процедуру исследования, синдром «белого халата».

Делали расчеты следующих показателей: пульсовое давление (ПД), мм рт. ст., ударный объем крови (УОК, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин.), сердечный индекс (СИ, л/мин./м<sup>2</sup>), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин×с<sup>-1</sup>×см<sup>-5</sup>), двойное произведение (ДП, усл. ед.), коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), усл. ед., адаптационный потенциал системы кровообращения (АП), в баллах. Значения АП оценивали по уровням (Р.М. Баевский, 1987): не более 2,1 балла – нормальная (удовлетворительная) адаптация, 2,11–3,2 балла – напряжение механизмов адаптации, 3,21–4,3 балла – неудовлетворительная адаптация, более 4,31 балла – срыв адаптации [11].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи электронных таблиц Excel и компьютерной программы «Statistica Advanced 10 for Windows RU», лицензионный номер

136-394-673. Критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилки использовали для проверки на нормальность распределения данных. Если данные подчинялись закону нормального распределения или имели распределение, близкое к нормальному, то результаты представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней ( $\pm m$ ). В этом случае для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли параметрический критерий t-Стьюдента. Распределение количественных данных, отличных от нормального, описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Для сравнения показателей в группах применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Оценку частоты встречаемости признака осуществляли с помощью критерия хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен по критерию Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При определении хронотипа были получены следующие результаты: большинство студентов (53,4%) оказалось аритмиками («голубьями»), 37,3% – «совами» и только 9,3% – «жаворонками». Эти результаты показывают, что у студентов нашего региона проживания реже всего встречался утренний тип («жаворонки»). Гендерный анализ показал, что незначительно чаще у юношей, чем у девушек, был выявлен хронотип «голуби» (64% и 50% соответственно), у 11% девушек и только у 3% юношей отмечен хронотип «жаворонки».

При анализе показателей реактивной тревожности можно заключить, что большинство обучающихся в межсессионный период имели низкую тревожность (57%), у 36% студентов – умеренный уровень тревожности и лишь у 7% – высокий. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии реакции на стресс. Наибольшее количество обследованных – с умеренным уровнем личностной тревожности (51%). Но у 38% студентов выявлен высокий уровень ЛТ, что может характеризовать склонность студентов к невротическим срывам. Высокие показатели личностной тревожности можно объяснить интенсивной учебной нагрузкой в течение года, развитием утомления в центральной нервной системе. Гендерных различий по средним показателям РТ и ЛТ не выявлено. Достоверно чаще ( $p = 0,016$ ) умеренный уровень РТ был отмечен у юношей, чем у девушек (53% и 31% соответственно). У 9% девушек определен высокий уровень РТ, а у юношей высокий уровень РТ не был обнаружен.

У 54% обучающихся выявлен средний уровень экстраверсии, 29% студентов имели высокий уровень экстраверсии, что характеризует их общительность и социальную адаптированность, а 17% были отнесены к интровертам с присущими им замкнутостью, необщительностью и затрудненной социальной адаптацией. Средние показатели эмоциональной устойчивости отмечены у 42% студентов, у 45% студентов зарегистрированы высокие показатели эмоциональной неустойчивости. Гендерных различий по показателям интроверсии-экстраверсии не выявлено, средний показатель эмоциональной неустойчивости у девушек достоверно выше ( $p = 0,01$ ), чем у юношей (13,41±0,47 балла и 11,08±0,87 балла соответственно).

По результатам выполнения пробы Руфье – Диксона были получены следующие данные: у

21% студентов – отличный результат, у 39% – хороший результат, у 26% – удовлетворительный результат и у 14% – плохой результат. У девушек незначительно чаще, чем у юношей, зарегистрирован хороший результат (41% и 33% соответственно), у 19% юношей и у 13% девушек – плохой результат выполнения пробы. При сопоставлении показателей

у студентов с разным хронотипом в группу сравнения не включены юноши с хронотипом «жаворонки» в связи с тем, что такой хронотип отмечен лишь у одного обследованного. Сравнение данных в группах позволило выявить психофизиологические особенности у обследованных с разным хронотипом (таблица 1).

Таблица 1

**Психофизиологические показатели студентов с различными хронотипами**

Хронотип	«голуби»		«совы»		«жаворонки»
	юноши (n = 23)	девушки (n = 57)	юноши (n = 12)	девушки (n = 44)	девушки (n = 13)
РТ, баллы	27,70±2,20	27,55±1,80	34,25±2,33	30,07±1,81	26,23±3,34
ЛТ, баллы	39,96±1,89*	40,55±1,81	48,08±2,84*	44,95±1,67	41,38±2,09
Экстраверсия, баллы	11,96±0,81	11,57±0,52	11,67±1,03	12,61±0,49	12,54±1,10
Нейротизм, баллы	9,43±0,82*	13,36±0,61	14,67±1,67*	13,45±0,71	14,15±1,18
Физическая работоспособность, баллы	11 [6,0; 13,6]	8,8 [7,2; 12,8] #	7,8 [4,3; 12,2]	9,6 [6,2; 12,6] ×	5,2 [2,4; 10,0] # ×

Примечание: достоверные различия между группами \* – юноши, # – девушки хронотипа «голуби» и «жаворонки» × – девушки хронотипа «совы» и «жаворонки».

Так, у юношей хронотипа «совы» достоверно выше средние значения личностной тревожности и нейротизма. Данные различия подтверждаются и результатами корреляционного анализа. Выявлены умеренной силы отрицательные связи показателя хронотипа с данными нейротизма и ЛТ ( $r = -0,49$  и  $-0,44$  соответственно), т.е. у представителей вечернего хронотипа («совы») ниже показатели нейротизма и личностной тревожности, чем у «голубей». У девушек хронотипа «жаворонки» показатель физической работоспособности достоверно выше, чем у «голубей» и «сов». У девушек не выявлены достоверные различия уровня тревожности и нейротизма в сравниваемых группах, что, возможно, обусловлено гендерными особенностями (большей эмоциональной неуравновешенностью и тревожностью в сравнении с юношами). У девушек значимых корреляционных взаимосвязей показателей не выявлено.

При оценке показателей гемодинамики можно заключить, что у большинства студентов показатели артериального давления соответствовали оптимальному и нормальному уровню, но у 14 обучающихся (7 юношей и 7 девушек) отмечен уровень высокого нормального давления (САД в пределах 130–139 и/или ДАД в пределах 85–89 мм рт. ст.). У 27% студентов (7 юношей

и 34 девушек) результаты ЧСС в покое выше нормы. Только у трети студентов МОК соответствует должной величине. У 42% этот показатель ниже должной величины и у 24% – выше нормативного значения. Сердечный индекс в пределах нормы отмечен у большинства студентов (55%), но у 29% СИ ниже среднего значения и у 16% – выше этого показателя. ОПСС у большинства студентов (94%) соответствует норме. У 67% обследованных показатели ДП превышают нормативные значения, что указывает на неэкономичность работы сердца. Эти данные подтверждаются и показателями КЭК, которые у 78% указывают на напряжение механизмов адаптации. Расчет АП показал, что почти у половины студентов (48%) – напряжение механизмов адаптации и риск снижения функциональных возможностей организма.

При сравнении средних величин параметров гемодинамики в зависимости от хронотипа были выявлены следующие различия: у юношей хронотипа «совы» достоверно ниже значения ПД, УОК и КЭК, чем у «голубей» (таблица 2). У девушек хронотипа «жаворонки» достоверно ниже показатели ЧСС, МОК, но выше значение ОПСС, чем у «голубей» и «сов». Также у девушек хронотипа «жаворонки» достоверно ниже показатель ДП, чем у «сов».

Таблица 2

**Показатели гемодинамики студентов с различными хронотипами**

Хронотип	«голуби»		«совы»		«жаворонки»
	юноши (n=23)	девушки (n = 57)	юноши (n = 12)	девушки (n = 44)	девушки (n = 13)
САД, мм рт. ст.	122,04±1,79	112,70±1,31	116,00±2,36	111,59±1,02	115,00±2,83
ДАД, мм рт. ст.	76,17±1,43	71,58±1,06	78,00±2,44	72,09±1,20	75,62±1,58
ПД, мм рт. ст.	45,87±1,35*	41,12±1,12	38,00±2,45*	39,50±1,34	39,38±2,52
ЧСС, уд./мин.	74,04±1,70	75,67±1,24#	76,75±2,50	78,89±1,83 ×	68,08±1,15# ×
УОК, мл	66,41±1,15*	66,77±0,96	61,25±2,34*	65,82±1,26	63,78±1,69
МОК, л/мин.	4,90±0,11	5,06±0,12#	4,71±0,25	5,20±0,16 ×	4,35±0,14# ×
СИ, л/мин./м <sup>2</sup>	2,76±0,07	3,54±0,12	2,76±0,24	3,59±0,12	3,12±0,21
ОПСС, дин×с <sup>-1</sup> ×см <sup>-5</sup>	1420,26±45,88	1318,22±42,99#	1524,48±118,32	1303,59±56,21 ×	1572,50±78,68# ×
ДП, усл. ед.	90,32±2,35	85,26±1,70	88,87±3,06	88,15±2,35 ×	78,22±2,15 ×
КЭК, усл. ед.	3376,91±102,54*	3116,86±103,08	2918,83±220,87*	3124,84±135,80	2680,69±171,25
АП, баллы	2,16±0,04	2,4±0,03	2,18±0,05	2,07±0,03	2,06±0,06

Примечание: достоверные различия между группами \* – юноши, # – девушки хронотипа «голуби» и «жаворонки» × – девушки хронотипа «совы» и «жаворонки».

У юношей значимых корреляционных взаимосвязей показателей гемодинамики со значениями хронотипа не выявлено. У девушек обнаружены положительные слабой силы связи САД и ОПСС ( $r = 0,21$  и  $0,22$  соответственно), т.е. показатели имеют тенденцию к повышению у представителей утреннего хронотипа («жаворонки»). Также у девушек отмечены отрицательные слабой силы взаимосвязи между хронотипом с одной стороны, ЧСС ( $r = -0,22$ ) и МОК ( $r = -0,23$ ) – с другой. Эти связи указывают на повышение ЧСС и МОК у представителей вечернего хронотипа («совы»).

## Выводы

Преобладающим у студентов отмечен аритмический тип («голуби»), более чем у трети обследованных, выявлен хронотип «совы», очень редко определялся хронотип «жаворонки».

Выявлены гендерные особенности хронотипической зависимости психофизиологических параметров (уровня личностной тревожности, нейротизма, физической работоспособности) и показателей гемодинамики.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Новичихина Е.В., Ульянова Н.А., Колокольцев М.М., Романова Е.В., Сулова Е.А. К вопросу адаптации студентов-первокурсников к образовательному процессу в вузе // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 3. С. 84. [Novichihina E.V., Ulyanova N.A., Kolokol'cev M.M., Romanova E.V., Suslova E.A. Issue of adaptation of first-year students to the educational process at the university. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; 3: 84. (In Russ.)]
2. Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Сафонова В.Р. Биоритмологические особенности и элементы десинхронизации параметров центральной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза // Экология человека. 2016. № 6. С. 26–32. [Shalamova E.Yu., Ragozin O.N., Safonova V.R. Biorhythmological features and elements of desynchronization of parameters of central nervous hemodynamics in students of the Northern Medical University. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 6: 26–32. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-6-26-32. (In Russ.)]
3. Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., Балбатун О.А., Орехов С.Д. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 2. С. 48–58.

[Glutkin S.V., Chernysheva Yu.N., Zinchuk V.V., Balbatun O.A., Orekhov S.D. Physiological characteristics of persons with different chronotypes. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. 2017; 16 (2): 48–58. (In Russ.)]

4. Вевецева Ю.Л., Мельников А.Х., Федотова А.В. Психофизиологические характеристики и успеваемость современных студентов разных хронотипов // Современные вопросы биомедицины. 2018. Т. 2. № 3 (4). С. 42–48. [Vevetceva Yu.L., Mel'nikov A.H., Fedotova A.V. Psychophysiological characteristics and academic performance of modern students of different chronotypes. *Sovremennyye voprosy biomeditsiny*. 2018; 2 (3–4): 42–48. (In Russ.)]

5. Данилова Л.А. Изучение взаимосвязи между хронотипическими особенностями и уровнем депрессии у студентов первого года обучения // Фундаментальные исследования. 2015. № 2–21. С. 4653–4657. [Danilova L.A. Studying the relationship between chronotypic features and the level of depression in first-year students. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 2–21: 4653–4657. (In Russ.)]

6. Зенкина В.Г., Зенкин И.С., Владимиров К.Е. Хронобиологический тип студентов и академическая успеваемость // Амурский медицинский журнал. 2019. № 3 (27). С. 36–40. [Zenkina V.G., Zenkin I.S., Vladimirova K.E. Chronobiological type of students I academic performance'. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2019; 3 (27): 36–40. (In Russ.)]

7. Beşoluk S., Onder I., Deveci I. Morningness-eveningness preferences and academic achievement of university students. *Chronobiol. Int*. 2011; 28 (2): 118–125.

8. Rahafar A., Maghsudloo M., Farhangnia S. et al. The role of chronotype, gender, test anxiety, and conscientiousness in academic achievement of high school students. *Chronobiol. Int*. 2016; 33 (1): 1.

9. Павленко С.И., Ведясова О.А., Кретова И.Г. Связь показателей внешнего дыхания и variability сердечного ритма при умственной нагрузке у студентов с разными хронотипами // Физиология человека. 2021. Т. 47. № 2. С. 45–55. [Pavlenko S.I., Vedyasova O.A., Kretova I.G. The relationship of external respiration indicators and heart rate variability under mental stress in students with different chronotypes. *Fiziologiya cheloveka*. 2021; 47 (2): 45–55. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S0131164621010100.

10. Horne J., Ostberg O.A. Self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International J. of Chronobiology*. London, England, Gordon and Breach Science Publishers Ltd., 1976; 4 (2): 97.

11. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с. [Baevsky R.M., Berseneva A.P. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevanii. Moscow: Meditsina; 1997. 236 p. (In Russ.)]

## ПРОБЛЕМНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРНЕТА И ПРОФИЛЬ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ УБЕЖДЕНИЙ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

*Вишняков А.В., Злоказова М.В., Леушина Е.С., Буфетова А.М.*

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия  
(610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mishakrossingover@gmail.com

В условиях повышенного приоритета технологий дистанционной коммуникации потребление интернет-контента нередко становится объектом зависимости. Данное явление описывается в литературе как проблемное использование интернета. На текущий момент нет данных о взаимосвязи проблемного использования интернета с дисфункциональными убеждениями. Целью данного исследования являлось выявление взаимосвязи проблемного использования интернета и показателей профиля дисфункциональных убеждений у студентов медицинского вуза. Были проведены анкетирование и экспериментально-психологическое исследование 88 студентов Кировского ГМУ, средний возраст – 20,3±0,17 года, из них 73,9% – девушки, 26,1% – юноши, с использованием «Общей шкалы проблемного использования интернета» и «Шкалы дисфункциональных отношений». Обнаружены взаимосвязи дисфункциональных убеждений с проблемным использованием интернета как в целом, так и с отдельными установками («автономия», «одобрение», «любовь»), которые в первую очередь ассоциируются с когнитивной поглощенностью и компульсивным использованием интернета. Не выявлено влияния пола, специальности, курса, успеваемости, трудоустройства и условий проживания на формирование проблемного использования интернета. Полученные данные предлагается использовать для совершенствования психопрофилактики и в психокоррекционной работе.

Ключевые слова: проблемное использование интернета, дисфункциональные убеждения, интернет-аддикция.

## PROBLEMATIC INTERNET USE AND DYSFUNCTIONAL ATTITUDE PROFILES AMONG MEDICAL STUDENTS

*Vishnyakov A.V., Zlokazova M.V., Leushina E.S., Bufetova A.M.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail:  
mishakrossingover@gmail.com

With the development of online learning, communication, and entertainment, the Internet has become an indispensable tool for university students. Problematic Internet use or Internet addiction as a bigger problem among university students. The relationship between problematic Internet use and dysfunctional attitude hasn't been proved yet. The purpose of this research is to assess the relationship between problematic Internet use and indicators of the dysfunctional attitude profile among medical students. Questionnaire survey and experimental psychological research were conducted. 88 students of Kirov State Medical University, whose average age was 20.3±0.17 years, took part in the research. 73.9% of them were girls, 26.1% were boys. General scale of problematic use of the Internet and Dysfunctional Attitude Scale were used. Relationship between dysfunctional attitude and problematic Internet use were found both in general and in cases of individual attitudes («autonomy», «approval», «love»), which is primarily associated with cognitive preoccupation with the Internet and compulsive Internet use. There was no influence of sex, specialty, year, academic performance, employment and living conditions on the development of Internet addiction. The data obtained can be used to improve psychoprophylaxis and in psychocorrective activity.

Keywords: problematic Internet use, dysfunctional attitudes, Internet addiction.

### Введение

В современном мире все большее значение приобретает использование интернета. Однако потребление интернет-контента может становиться объектом аддикции [1]. В литературе вместо термина «интернет-зависимость» часто используется менее стигматизирующая формулировка «проблемное использование интернета» (ПИИ) [2]. Ввиду актуальности вопроса проводились исследования по

установлению связей ПИИ с различными психическими расстройствами: неврозами [3], депрессией, агрессивным поведением и тревогой [4], а также нарушениями сна [5]. Однако взаимосвязь ПИИ с дисфункциональными убеждениями (ДУ) ранее не изучалась. ДУ относятся к категории «когнитивных искажений», т.е. представляют собой патологические личностные установки [6], которые могут быть взаимосвязаны с зависимым поведением. Обнару-

жение ДУ будет способствовать совершенствованию концепции профилактики и выявлению мишенной когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) интернет-аддикции.

Цель: выявление взаимосвязи дисфункциональных убеждений и проблемного использования интернета у студентов медицинского вуза.

### Материалы и методы

В исследовании приняло участие 88 студентов Кировского ГМУ в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст –  $20,3 \pm 0,17$  года, из них 65 чел. (73,9%) – девушки, 23 чел. (26,1%) – юноши. Анкета, предложенная респондентам, содержала вопросы о возрасте, поле, специальности, курсе, трудоустройстве, условиях проживания и успеваемости. Экспериментально-психологическое исследование проводилось с использованием «Общей шкалы проблемного использования интернета» (ОШПИИ), разработанной S. Carlan и адаптированной А.А. Герасимовой, А.Б. Холмогоровой (2018), – для выявления 5 аспектов интернет-аддикции [2], «Шкалы дисфункциональных отношений/убеждений» (ШДО) А. Бека, А. Вейсман (1978) [7] – для диагностики ДУ в 7 сферах.

ОШПИИ направлена на выявление 5 аспектов интернет-аддикции: предпочтения онлайн-общения, использования интернета для регуляции настроения, когнитивной поглощенности (мысленного возвращения в Сеть, затрудняющего восприятие реального мира), компульсивного поведения и негативных последствий. Вопросы шкалы представляют собой утверждения (например, «Для меня более комфортно социальное взаимодействие on-line, чем лицом к лицу»), с которыми респондент может согласиться либо не согласиться. Варианты ответов оцениваются по принципу шкалы Лайкерта и находятся в диапазоне от «Полностью не согласен» (1 балл) до «Полностью согласен» (7 баллов). Каждому аспекту ПИИ соответствуют 3 вопроса, за исключением негативных последствий (2 вопроса). Таким образом, результат по данной категории варьируется от 2 до 14 баллов; в остальных категориях – от 3 до 21 соответственно. Использование интернета не считается проблемным, если балл по каждой из 5 категорий анкеты ниже половины от максимально возможного [8].

ШДО А. Бека, А. Вейсман (1978) [7] состоит из 35 утверждений, относящихся к персональной системе ценностей (например, «Я не могу быть счастливым, если меня не любят»). В ответ на каждое утверждение нужно выбрать один из следующих вариантов: «абсолютно согласен» (-2 балла), «отчасти согласен» (-1 балл), «отношусь нейтрально» (0 баллов), «отчасти не согласен» (+1 балл), «абсолютно не согласен» (+2 балла). Каждые 5 вопросов соответствуют одной из категорий убеждений: «одобрение», «любовь», «достижения», «перфекционизм», «мне все должны», «всемогущество», «автономия». Баллы за ответы внутри категории суммируются, результат характеризует данную сферу как зону уверенности, если сумма баллов положительна, либо как зону уязвимости, если сумма меньше 0. По итогам оценки каждой категории формируется графический профиль убеждений. Точки максимума на графике показывают сильные стороны человека, в то время как точки минимума соответствуют его ДУ. Если в зону уязвимости попадают категории:

«одобрение», значит эмоциональное благополучие человека зависит от чужого мнения, он болезненно реагирует на критику; «любовь» – человек характеризуется как зависимый от любви, играющий пассивную роль в отношениях и опасющийся возможного отчуждения (вплоть до манипулирования другими). Отсутствие уверенности относительно достижений предполагает ограниченное понимание собственной человеческой ценности, когда чувство собственного достоинства, способность радоваться зависят от производительности и трудовых успехов. Отрицательный балл в 4-й категории свидетельствует о склонности к перфекционизму. Уязвимость в категории «мне все должны» означает, что человек ожидает и требует от других людей, чтобы его желания удовлетворялись, например, потому, что он добр от природы или усердно работает. «Всемогущество» – это результат ниже 0 в 6-й категории; привычка брать на себя ответственность за многое из происходящего вокруг, в том числе за поступки и отношение других людей, которые на самом деле не подлежат контролю. Наконец, выявление ДУ в категории «автономия» говорит о неспособности «находить счастье внутри себя», определять свое настроение как производное от собственных мыслей и взглядов, а также брать на себя ответственность за свои чувства, когда это необходимо [9].

Для статистического анализа были использованы: критерий корреляции Пирсона, критерий Фишера; t-критерий Стьюдента (после подтверждения гипотезы о нормальном распределении результатов). Достоверными считались различия при  $p \leq 0,05$ . Программная основа статистического анализа: пакет MS Excel, онлайн-калькулятор сайта math.semestr.ru.

### Результаты и их обсуждение

Средний результат всех участников исследования по ОШПИИ составил  $41,8 \pm 3,2$  балла, что соответствует наличию ПИИ.

Средний суммарный балл профиля ДУ студентов –  $5,9 \pm 2,6$ , следовательно, опрошенные чаще демонстрировали уверенность, чем уязвимость, в сферах когнитивных отношений. Наиболее высокие средние баллы были в категориях «любовь» ( $2,4 \pm 0,6$ ) и «перфекционизм» ( $2,5 \pm 0,4$ ); наиболее низкий – в категории «автономия» ( $-1,4 \pm 0,4$ ). Таким образом, самооценка опрошенных не находилась в патологической зависимости от проявлений любви окружающих; респонденты не были склонны к установке для себя завышенных стандартов, но испытывали трудности в плане ответственности за свои чувства и эмоции. Поскольку максимальной уверенности в той или иной сфере убеждений соответствует показатель в 10 баллов, а средний балл опрошенных в наименее уязвимой для них сфере («перфекционизм») составил всего 2,5, можно говорить о том, что уверенность студентов не слишком высока (рис. 1).

Следует отметить, что уверенность во всех семи сферах убеждений характеризовались только 8 чел. (9,0%). Наиболее распространенными оказались ДУ в категориях «автономия» (55 чел. – 62,5%) и «одобрение» (44 чел. – 50,0%). В сфере «всемогущества» были уязвимы 36 респондентов (40,9%), в категории «мне все должны» – 26 чел. (29,5%), «достижения» – 33 чел. (37,5%). Реже зонами уязвимости студентов были «любовь» и «перфекционизм» – по 21 чел. (23,9%).

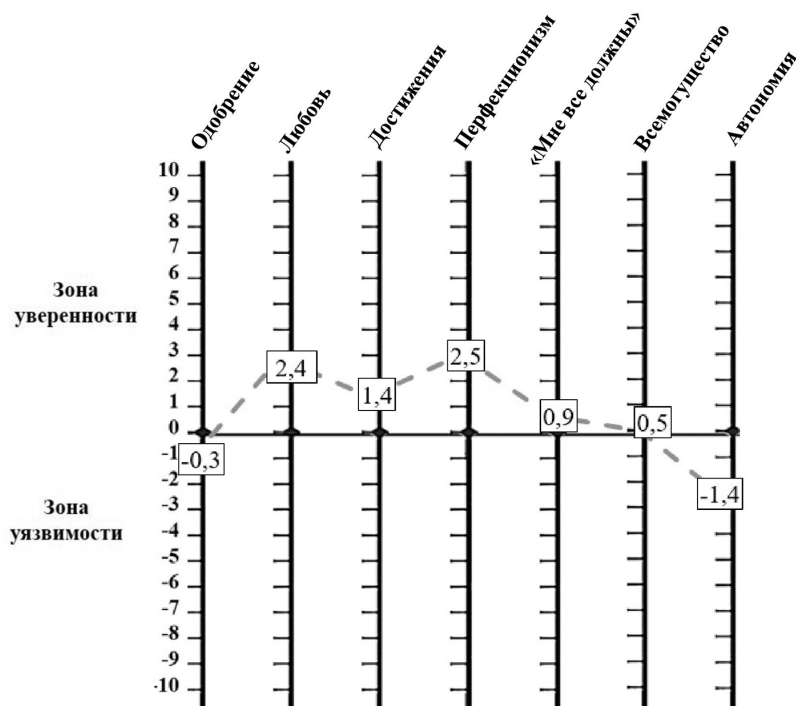


Рис. 1. Усредненный профиль убеждений студентов

По результатам ОШПИИ были выявлены признаки интернет-аддикции у 63 чел. (71,6%) – экспериментальная группа (ЭГ); 25 чел. (28,4%) без признаков ПИИ – группа сравнения (ГС).

Не было выявлено достоверных различий между студентами ЭГ и ГС по полу, факультету, курсу, успеваемости, наличию работы и условиям проживания,

т.е. данные факторы не оказывали значимого влияния на наличие ПИИ (таблица 1), что, по-видимому, связано с тем, что интернет стал неотъемлемой частью жизни молодых людей, поэтому особенности его использования не отличаются среди различных категорий студентов.

Таблица 1

**Социально-психологические факторы у студентов экспериментальной группы и группы сравнения**

	ЭГ: абс. количество (%)		ГС: абс. количество (%)		p
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
Пол	14 (22,2%)	49 (77,8%)	9 (36%)	16 (64%)	p > 0,05
Факультет	Леч.	Пед.	Леч.	Пед.	p > 0,05
	35 (55,6%)	28 (44,4%)	14 (56%)	11 (44%)	
Курс	1–3	4–6	1–3	4–6	p > 0,05
	41 (65,1%)	22 (34,9%)	18 (72%)	7 (28%)	
Жилье	Отдельное	Общежитие	Отдельное	Общежитие	p > 0,05
	53 (84,1%)	10 (15,9%)	18 (72%)	7 (28%)	
Условия проживания	Без соседей	С соседями	Без соседей	С соседями	p > 0,05
	16 (25,4%)	47 (74,6%)	10 (40%)	15 (60%)	
Работа	Да	Нет	Да	Нет	p > 0,05
	11 (17,5%)	52 (82,5%)	4 (16%)	21 (84%)	
Успеваемость	Удовл.	Хор. и отл.	Удовл.	Хор. и отл.	p > 0,05
	7 (11,1%)	56 (88,9%)	5 (20%)	20 (80%)	

Примечание: \* – обозначены достоверные различия при  $p \leq 0,05$  по критерию Фишера.

Все средние баллы ДУ, за исключением категории «мне все должно», у студентов ЭГ были ниже, чем у студентов без признаков ПИИ. Однако достоверно более низкие показатели в ЭГ были выявлены только в категории «автономия» ( $p \leq 0,05$ ), несмотря на то, что «автономия» оказалась зоной уязвимости для респондентов обеих групп ( $-0,3 \pm 0,2$  балла в ГС и  $-1,8 \pm 0,6$  – в

ЭГ). Таким образом, неумение «найти счастье внутри себя» (ДУ в категории «автономия») побуждает молодых людей к его поискам в виртуальном пространстве (в частности, в социальных сетях, где анонимность и простота контроля над своим профилем дают определенную уверенность в себе и чувство независимости, которых не хватает в реальной жизни).

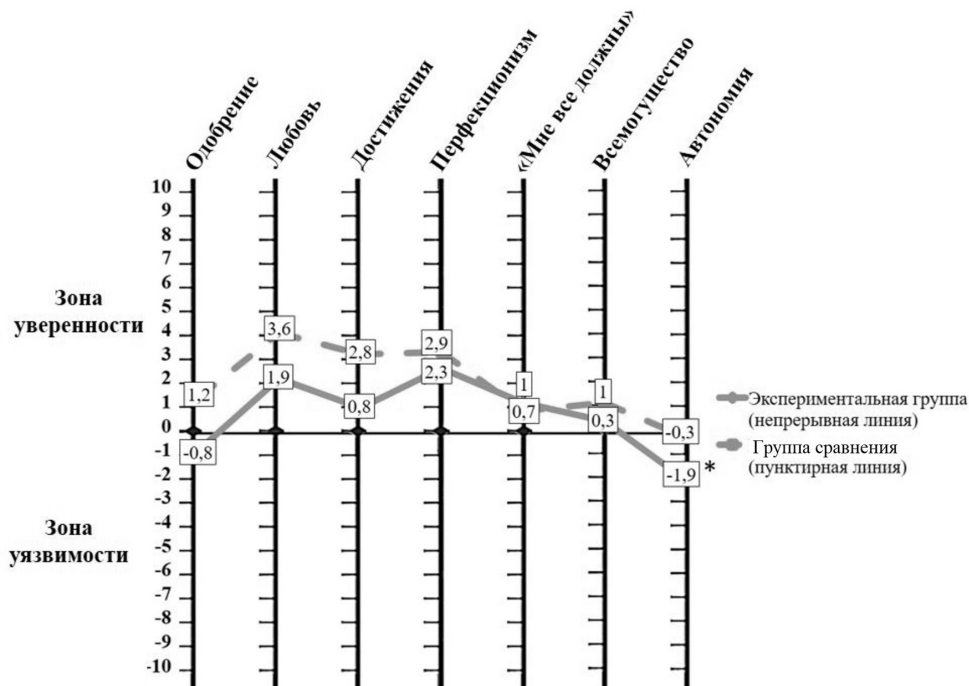


Рис. 2. Профили убеждений студентов экспериментальной группы и группы сравнения  
Примечание: \* – достоверные различия по критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ )

Также была проведена оценка взаимосвязи количественных показателей ОШПИИ и ШДО среди всех

респондентов (критерий корреляции Пирсона). Визуализация обнаруженных связей представлена на рис. 3.



Рис. 3. Взаимосвязь проблемного использования Интернета и дисфункциональных убеждений  
Примечание: числа соответствуют значениям коэффициента корреляции Пирсона; \* – достоверная умеренная обратная взаимосвязь ( $p \leq 0,05$ ).

Была выявлена статистически значимая умеренная обратная взаимосвязь ( $r = -0,34$ ) между суммарными результатами по ОШПИИ и ШДО среди всех респондентов. Т.е. чем меньше уверенность человека по всем категориям убеждений, тем более выражены признаки ПИИ.

Поскольку профиль системы убеждений является объектом когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ), взаимосвязь его показателей с ПИИ свидетельствует о целесообразности применения данного метода психотерапии для профилактики и лечения интернет-аддик-



ции. Отдельные ДУ также соотносились с повышением общего результата по ОШПИИ: умеренная обратная взаимосвязь обнаружилась с «одобрением» ( $r = -0,37$ ), «любовью» ( $r = -0,35$ ) и «автономией» ( $r = -0,34$ ), слабая обратная взаимосвязь – с «достижениями» ( $r = -0,28$ ).

Были обнаружены значимые связи между суммарным результатом по ШДО и отдельными признаками ПИИ: когнитивная поглощенность – умеренная обратная взаимосвязь с общей уязвимостью ( $r = 0,35$ ); компульсивное поведение – слабая обратная взаимосвязь с общей уязвимостью ( $r = -0,28$ ).

Таким образом, чем меньше уверенность человека во всех семи сферах убеждений, тем чаще он мысленно возвращается к виртуальному пространству, когда находится вне Сети; а также несколько чаще демонстрирует компульсивное поведение, т.е. подчиня-

ется непреодолимому желанию вернуться в интернет.

При исследовании взаимосвязи уязвимости в конкретных когнитивных сферах и отдельных аспектов ПИИ (рис. 4) всех респондентов было установлено, что неуверенность в категории «одобрение» имела умеренную обратную взаимосвязь с когнитивной поглощенностью ( $r = -0,37$ ) и компульсивным поведением ( $r = -0,3$ ), а также слабую обратную взаимосвязь с негативными последствиями интернет-аддикции ( $r = -0,25$ ). Уязвимость в сфере любовных отношений находилась в умеренной обратной взаимосвязи с когнитивной поглощенностью ( $r = -0,37$ ) и компульсивным поведением ( $r = -0,35$ ); недостаточная автономия демонстрировала умеренную обратную взаимосвязь ( $r = -0,3$ ) с когнитивной поглощенностью и слабую обратную взаимосвязь ( $r = -0,28$ ) с использованием интернета для регуляции настроения.

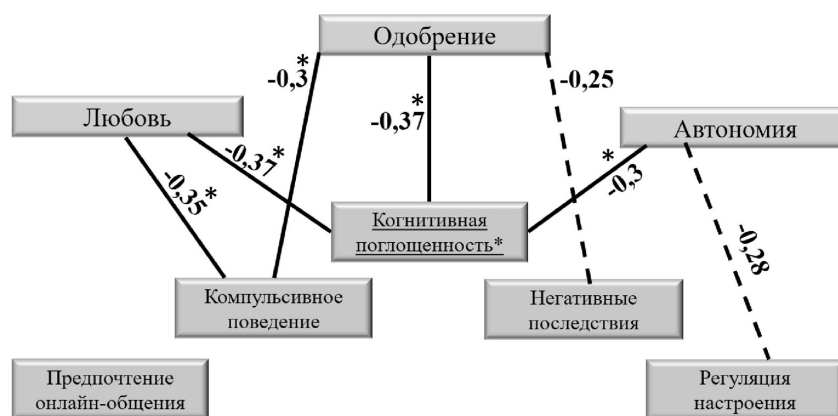


Рис. 4. Взаимосвязь дисфункциональных убеждений с составляющими аспектами интернет-аддикции

Примечание: числа соответствуют значениям коэффициента корреляции Пирсона;

\* – достоверная умеренная обратная взаимосвязь ( $p \leq 0,05$ ).

Показательно, что «одобрение» и «автономия» являлись зонами уязвимости как в усредненном профиле убеждений всех респондентов (рис. 1), так и в усредненном профиле убеждений студентов с признаками интернет-аддикции (рис. 2).

Среди признаков ПИИ всех респондентов наибольшее количество значимых связей (3) с ДУ показала когнитивная поглощенность, что соответствует данным А.А. Герасимовой и А.Б. Холмогоровой о ее корреляции с общим психическим неблагополучием [2].

Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании КПТ для профилактики и лечения интернет-зависимости следует в первую очередь обратить внимание на связанные с когнитивной поглощенностью ДУ (категории «одобрение», «любовь» и «автономия»). При этом сферы «одобрение» и «любовь» значимы также в отношении профилактики и терапии компульсивного поведения интернет-пользователей. Единственным аспектом ПИИ, который не обнаруживал связей с ДУ, стало предпочтение онлайн-общения. На наш взгляд, это объясняется тем, что онлайн-общение сегодня является практически равноправным с реальным социальным взаимодействием (в том числе в контексте повышенного приоритета дистанционных технологий в условиях пандемии COVID-19).

## Заключение

Признаки интернет-аддикции обнаружены у значительной части студентов медицинского вуза (71,6%), они не зависят от пола, специальности, кур-

са, успеваемости, трудоустройства и условий проживания студентов.

Профиль ДУ студентов характеризовался уязвимостью в категории «одобрение» (чрезмерной зависимостью от чужого мнения), а также в сфере «автономии» (неспособностью взять ответственность за собственные чувства и эмоции).

Была обнаружена взаимосвязь интернет-аддикции с выраженностью как когнитивных искажений в целом, так и с отдельными ДУ («автономия», «одобрение», «любовь»), которые в первую очередь ассоциируются с когнитивной поглощенностью и компульсивным использованием и могут способствовать развитию ПИИ.

Полученные данные необходимо использовать для профилактики развития ПИИ и в психотерапии интернет-аддикции.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Завалишина О.В., Загуменных Н.А., Постоева Е.С. Интернет-аддикция одна из актуальных проблем современности // Научный журнал КубГАУ. 2015. № 105. [Zavalishina O.V., Zagumennykh N.A., Postoeva E.S. Internet addiction is one of the urgent problems of our time. Nauchnyi

zhurnal KubSAU. 2015; 105. Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/internet-addiksiya-odna-iz-aktualnyh-problem-sovremennosti>. Ссылка активна на 07.12.2021. (In Russ.)]

2. Герасимова А.А., Холмогорова А.Б. Общая шкала проблемного использования интернета: апробация и валидизация в российской выборке третьей версии опросника // Консультативная психология и психотерапия. 2018. Том 26. № 3. С. 56–79. [Gerasimova A.A., Kholmogorova A.B. The general scale of problematic Internet use: approbation and validation in the Russian sample of the third version of the questionnaire. *Consultative Psychology and Psychotherapy*. 2018; 26 (3): 56–79. (In Russ.)] DOI:10.17759/cpp.2018260304.

3. Богомолова М.А., Бузина Т.С. Интернет-зависимость: аспекты формирования и возможности психологической коррекции // Медицинская психология в России. 2018. № 2. [Bogomolova M.A., Buzina T.S. Internet addiction: aspects of formation and possibilities of psychological correction. *Meditsinskaya psichologiya v Rossii*. 2018; 2. Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/internet-zavisimost-aspekty-formirovaniya-i-vozmozhnosti-psihologicheskoy-korreksii>. Ссылка активна на 07.12.2021. (In Russ.)]

4. Haddad C., Malaeb D., Sacre H. et al. Association of problematic internet use with depression, impulsivity, anger, aggression, and social anxiety: Results of a national study among Lebanese adolescents. *Pediatr. Investig.* 2021. Dec. 13; 5 (4): 255–264. DOI: 10.1002/ped4.12299.

5. Mahamid F.A., Berte D.Z., Bdier D. Problematic internet use and its association with sleep disturbance and life satisfaction among Palestinians during the COVID-19 pandemic. *Curr. Psychol.* 2021. Jul. 24: 1–8. DOI: 10.1007/s12144-021-02124-5.

6. Захарова М.Л. «Шкала дисфункциональных отношений» как метод исследования когнитивных искажений // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. 2013. № 29. [Zakharova M.L. «Dysfunctional Attitudes Scale» as a Method of the Cognitive Distortions' Reseach. *Lichnost', sem'ya i obshchestvo: voprosy pedagogiki i psihologii*. 2013; 29. Доступно по: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/shkala-disfunktsionalnyh-otnosheniy-kak-metod-issledovaniya-kognitivnyh-iskazheniyu>. Ссылка активна на 07.12.2021. (In Russ.)]

7. Beck A.T., Weissman A.N. Development and Validation of the Dysfunctional Attitude Scale. Vortrag bei der AERAss. Toronto, 1978. 25 p.

8. Machimbarrena J.M., González-Cabrera J., Ortega-Barón J. et al. Profiles of Problematic Internet Use and Its Impact on Adolescents' Health-Related Quality of Life. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2019; 16 (20): 3877. Published 2019. Oct. 13. DOI:10.3390/ijerph16203877.

9. Бернс Д. Терапия настроения. Клинически доказанный способ победить депрессию без таблеток. М.: Альпина Паблишер, 2020. 550 с. [Burns D. *Terapiya nastroyeniya. Klinicheski dokazannyj sposob pobedit' depressiyu bez tabletok*. Moscow: Al'pina Publisher. 2020. 550 p. (In Russ.)]

УДК: 61(091):614.8

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-80-84

## ЛЕЧЕБНО-ЭВАКУАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ В СОВЕТСКО-ФИНЛЯНДСКОЙ ВОЙНЕ КАК ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭТАП ФОРМИРОВАНИЯ ДОКТРИНЫ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ

*Живов И.В., Касаткин Е.Н., Ведзижева М.Д., Кириченко Н.Е., Полишко А.И.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: madina7199@mail.ru

Настоящая статья посвящена медицинскому обеспечению военного конфликта 1939–1940 годов между СССР и Финляндией. В историческом аспекте рассматривается становление научно обоснованных принципов медицинского обеспечения, положенных в основу единой военно-полевой медицинской доктрины. На примере рассмотрения деятельности медицинской службы РККА авторы считают, что полученный в условиях зимней кампании опыт создал предпосылки к системному совершенствованию лечебно-эвакуационного обеспечения, не только обогатил военно-медицинскую науку, но и в наши дни нашел свое продолжение в преемственности исторического опыта в условиях чрезвычайных ситуаций мирного времени. Общность в понимании задач лечебно-эвакуационного обеспечения мирного и военного времени, потребность медицинского сообщества в сохранении преемственности в основах организации помощи пострадавшим сделали уже в наши дни медицину катастроф преемницей исторического опыта военной медицины в условиях чрезвычайных ситуаций мирного времени.

Ключевые слова: война, лечебно-эвакуационное обеспечение, медицинская служба, доктрина.

## MEDICAL AND EVACUATION SUPPORT IN THE SOVIET-FINNISH WAR AS A HISTORIC PERIOD IN DISASTER MEDICINE DOCTRINE DEVELOPMENT

*Zhivov I.V., Kasatkin E.N., Vedzizheva M.D., Kirichenko N.E., Polishko A.I.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: madina7199@mail.ru

The article below discusses medical support during the military conflict between the Soviet Union and Finland in 1939–1940. Development of scientifically based principles of medical support as a basis for military field medical doctrine is discussed from historical point of view. The activity of medical service of the Red Army is

analysed. According to the authors, the experience gained in the winter campaign was the basis for systemic improvement of medical and evacuation support. It also contributed to the development of military medical science as well as enabled to use this historical experience in emergency situations in modern peacetime. Understanding the aims of medical and evacuation support in war- and peacetime and medical care continuity have made the disaster medicine a successor of historical background of military medicine in emergency situations in modern peacetime.

Keywords: war, medical and evacuation support, medical service, doctrine.

## Введение

Война СССР с Финляндией 1939–1940 годов началась 30 ноября и продолжалась 104 дня. Долгое время этот военный конфликт в целом замалчивался. С одной стороны, он находился в «тени» несравненно большей и жестокой войны с нацистской Германией, а с другой – геополитические причины сдерживали научный анализ деятельности наркоматов обороны и здравоохранения, особенно в части просчетов и недостатков.

К концу 1939 года медицинская служба Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) завершила ряд преобразований и приобрела на то время более соответствующий текущему времени облик [1]. Научно-практическую основу проведенного реформирования составили теория лечебно-эвакуационного обеспечения (ЛЭО) Н.И. Пирогова в развитии В.А. Опделя на основе анализа деятельности военной медицины России в Первую мировую войну и РККА в очаговых конфликтах на Халхин-голе и озере Хасан [2]. Несмотря на это, итоги войны для медслужбы оцениваются неоднозначно. Крайне негативную характеристику военно-санитарной службе Красной армии дал главнокомандующий финской армии К.Г. Маннергейм. Но это было мнение нашего противника, и принимать его можно было лишь отбросив политическую конъюнктуру, хотя сегодня, по прошествии почти восьми десятилетий, признается, что полученные негативные уроки имели место, и были быстро усвоены.

### *Лечебно-эвакуационное обеспечение Красной армии в советско-финляндской войне*

Проверка дееспособности медицинской службы РККА в необычных условиях «зимней» кампании накануне войны с Германией, анализ неудач и достижений послужили научной основой для ее серьезного реформирования [1]. ЛЭО претерпело существенные изменения. Осуществили переход на единую схему организации санитарной службы; перестроили иерархию этапов медицинской эвакуации; приступили к внедрению мероприятий, повышающих уровень взаимодействия на всех этапах медицинского обеспечения. Приобретенный опыт требовал глубокого анализа и систематизации на основе единого понимания задач всеми медицинскими подразделениями.

Следующий этап совершенствования ЛЭО боевых действий приходится на период Великой Отечественной войны, когда в 1942 году Е.И. Смирновым была сформулирована единая военно-полевая медицинская доктрина [1, 2]. Ее внедрение как совокупность научно обоснованных принципов, определяющих систему и методы медицинского обеспечения в конкретных исторических условиях, сыграло выдающуюся роль в организации медицинской помощи на войне. Жизнеспособность доктрины подтверждена временем, и внедрение ее принципов вышло за пределы исключительно военного применения. Так, уже в наши дни одна из самых молодых наук «медицина

катастроф» приняла ее за основу при организации ЛЭО в ЧС в мало измененной редакции как доктрину медицины катастроф.

Отсутствие общей медицинской доктрины в финскую кампанию историки военной медицины относят к числу самых существенных и даже системообразующих неудач военно-санитарной службы РККА [3, 4]. По нашему мнению, это значительно повлияло на формирование невысокой величины показателя возврата личного состава в строй, который на конец войны составил 69,4% [2]. Для сравнения приведем величину этого показателя по итогам Великой Отечественной войны – 71,7% [1, 5, 6]. Несмотря на это, публичная государственно-политическая оценка итогов военного конфликта была положительной, а санитарные части признаны в общем справившимися со своими обязанностями.

Ретроспективный анализ развития ЛЭО свидетельствует о непрерывном его совершенствовании путем обогащения системы новыми научно обоснованными принципами, имеющими своим содержанием методы медицинского обеспечения, разработанные и внедренные по практической необходимости. На примере рассмотрения деятельности медицинской службы СССР в советско-финляндской войне, опираясь сегодня на вехи ее развития в новейшей истории, особенно четко видно, как полученный в тяжелейших условиях зимней кампании опыт создал предпосылки к ее совершенствованию, обогатил военно-медицинскую науку и был использован в подготовке армии к нападению нацистской Германии.

Особенностью рассматриваемого театра военных действий являлись особые климатическо-географические условия. Морозная зима, сильно пересеченная лесисто-болотистая местность с высоким снежным покровом, многочисленные водные преграды значительно осложняли боевые действия, а санитарная служба подверглась серьезным испытаниям. Ее численность и уровень технического оснащения впоследствии были признаны недостаточными.

ЛЭО как на войне, так и в ЧС начинается со сбора, выноса раненых (пострадавших), оказания им первой медицинской помощи и эвакуации. Вынос раненых проводили звенья санитаров-носильщиков из полкового санитарного взвода и эвакуационной роты медсанбата. На батальон выделялось 2–3 звена, но носильщиков постоянно не хватало. При имеющемся уровне санитарных потерь их приходилось усиливать за счет хозяйственных и нередко строевых подразделений. В качестве средства выноса раненых санитарные носилки по глубокому снегу практически не использовали. На пересеченной заснеженной местности для вывоза раненых применяли лыжно-носильные установки, бронешитки на полозьях, бронесани, лодочки-волокуши и плащ-палатки. Первую медицинскую помощь на поле боя оказывали санитары, а затем пострадавших перемещали в укрытие.

По данным Д.А. Журавлева [7], 44,6% раненых красноармейцев первую медицинскую помощь получали в виде само- и взаимопомощи.

Тяжелые зимние условия и отсутствие опыта в первый месяц боев привели к серьезным санитарным потерям в медицинской службе. Среди санитаров-носильщиков они достигали 50–61% [5], а среди санитаров – 50% [6]. Штат военно-санитарных подразделений не соответствовал условиям и интенсивности боевых действий, и в отдельные дни они не справлялись со своей задачей, а положение с выносом раненых становилось критическим.

Своевременность и эффективность ЛЭО на поле боя – серьезный манифестный фактор, влияющий на морально-психологическое состояние войск и их боеспособность. По итогам кампании, признавая важность такого положения, высшее военное командование уже в самом начале войны с гитлеровцами приравняло труд медицинского персонала на поле боя к подвигу бойцов. Приказом Председателя Государственного Комитета Обороны И.В. Сталина № 281 от 23 августа 1941 г. за вынос с поля боя 15 раненых с их личным оружием санитары и носильщики представлялись к медали «За боевые заслуги» или «За отвагу», за вынос 25 раненых с их оружием – к ордену Красной Звезды, 40 раненых – к ордену Красного Знамени, 80 раненых – к ордену Ленина.

Батальонные медпункты располагали не далее 1,5 км от переднего края по фронту, полковые – от 2 до 6 км с учетом обстановки. Из особенностей объема оказания первой врачебной помощи следует отметить редкое проведение переливания крови в качестве противошоковых мероприятий по причине ее недостатка и слабой подготовки врачей [7].

Дивизионные пункты медицинской помощи, находясь на более безопасном расстоянии, успешно приближали квалифицированную хирургическую помощь к раненым. По данным Ахутина М.Н. [8], в них оперировалось 60–66% поступивших раненых. Начиная с этого этапа медицинской эвакуации, руководство военно-санитарной службы активизировало выработку и внедрение единой тактики хирургического лечения огнестрельных ран. Организация медицинской помощи и работа хирургов уже в начальный период войны оперативно корректировались на научно-практических конференциях Ленинградского военного округа под руководством признанных авторитетов военной хирургии (Бурденко Н.Н., Вишневецкий А.А., Ахутин М.Н., Банайтис С.И., Еланский Н.Н.).

Потребность в едином понимании патогенеза поражения как основы применения единых принципов лечения и профилактики в условиях войны и ЧС мирного времени наглядно иллюстрирует большое число обморожений на советско-финляндской войне. От общего числа санитарных потерь хирургического профиля они составляли около 10% [9]. Длительные сроки лечения и высокая летальность объяснялись низким уровнем первой медицинской помощи, в частности перевязок. В качестве универсального средства независимо от степени поражения применяли в основном мазь Вишневецкого и препарат АНГ-17. Специальная подготовка санитарных инструкторов была настолько слаба, что допускала возможность растирания снегом обмороженных частей тела. Единая тактика хирургического лечения, несмотря на уже имевшиеся к этому времени в СССР научные достижения, не была внедрена.

К началу финляндской кампании система этапного лечения раненых с достижением максимальной приближенности квалифицированной хирургической помощи к пострадавшему уже прочно вошла в парадигму медицинского обеспечения Красной армии [2]. Ее основными элементами являлись, по сути, этапы медицинской эвакуации: батальонный, полковой, дивизионный пункты оказания медицинской помощи; дивизионный госпиталь; госпитальные базы армии и фронта. Основываясь на принципах непрерывности и преемственности, поток раненых при необходимости поступал в систему эвакогоспиталей наркомздрава. Единое понимание содержания и задач этапа медицинской эвакуации, независимо от ведомственной принадлежности, сделало возможным в послевоенные годы дальнейшее распространение полученного боевого опыта и на формирование ЛЭО в чрезвычайных ситуациях (ЧС).

В канун войны, в сентябре 1939 года, в стране провели частичную мобилизацию [10]. В ее рамках ленинградский отдел здравоохранения развернул четыре госпиталя на 2200 коек. Создан Фронтальной эвакуационный пункт № 50 (ФЭП 50), которому подчинили все медицинские учреждения Ленинграда и военно-санитарные формирования округа. Для приема раненых были предназначены два сортировочно-эвакуационных госпиталя. С первых дней войны работа в них велась на пределе возможностей и, по воспоминаниям Е.И. Смирнова [1], выявила необходимость в развертывании дополнительных сортировочных подразделений. Так, к исходу первого месяца боев сортировочные отделения госпиталей принимали до 3000 раненых одновременно. Под управлением ФЭП 50 учреждения ленинградской госпитальной базы фронта стали центром оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи раненым и больным и состояли из эвакуационных госпиталей, клиник Военно-медицинской академии и резервных госпиталей общей емкостью до 30 000 коек, из которых 85% были хирургическими.

В начале кампании Санитарное управление РККА считало нецелесообразным создавать госпитальные базы армий, поскольку линия фронта пролегла вблизи Ленинграда и других крупных городов. Руководство СССР ошиблось в прогнозах: быстрой победы достичь не удалось, санитарные потери росли, пути эвакуации удлинялись, война принимала затяжной характер. В сложившейся обстановке в феврале 1940 года пришлось в каждой армии разворачивать госпитальную базу в составе эвакогоспиталей и медучреждений наркомздрава. Их слабая оснащенность и уровень подготовки медицинского персонала ограничивали оказание помощи раненым в основном легкой и средней степени тяжести общехирургического профиля без специализации.

Хорошо развитая сеть автомобильных и железных дорог, близость крупных городов (Ленинград, Петрозаводск, Мурманск) во фронтовой полосе облегчали проведение медицинской эвакуации по этапам и позволяли привлечь к оказанию квалифицированной помощи гражданские лечебные учреждения. По мере движения линии фронта вглубь территории противника наряду с автомобилями стали использовать санитарные поезда.

В состав военно-санитарного поезда входили вагоны для тяжелораненых на 12 человек каждый, аптека-перевязочная, изолятор, кухня, электростан-

ция, жилой вагон. Легкораненых размещали в товарных вагонах по 20 человек. Поскольку коечная емкость ленинградской фронтальной госпитальной базы была недостаточной, часть поездов проходила через город транзитом. Исключение составляли раненые, нуждающиеся в неотложной медицинской помощи. Из Ленинграда в другие регионы вывезли около 110 000 человек [10].

Основной поток раненых на санитарных поездах перевозили в глубь страны: в Центральный промышленный район, Украину, Поволжье, Урал [11]. Логика развития принципа этапности ЛЭО уже в те далекие годы предполагала приоритетное расширение в тыловых районах страны специализированных видов медицинской помощи. Однако было очевидно, что действующие лечебные учреждения не справятся с поступающим потоком раненых, поэтому в ряде городов, с учетом логистики путей эвакуации, развернули систему эвакуогоспиталей преимущественно общего профиля с явно недостаточным уровнем специализации. Всего наркомздравом за время войны было развернуто около 101 тыс. госпитальных коек [12].

#### *Организация работы эвакуогоспиталей в Кировской области*

В текущей историографии рассматриваемых событий в последнее время открылась возможность детального изучения вклада регионов в медицинское обеспечение действующей армии. Общее представление об организации и особенностях деятельности тыловых госпитальных гарнизонов мы рассмотрим далее на примере Кировской области по архивным материалам, впервые опубликованным С.А. Кусковым [13].

По распоряжению Совнаркома СССР санитарный отдел Уральского военного округа формирует в декабре 1939 года два эвакуопункта. Эвакуопункт № 44 объединял госпитали Молотовской, Кировской областей и Удмуртии; эвакуопункт № 52 – Свердловской, Челябинской областей и Башкирии.

В Кирове для усиления возможностей гарнизонного госпиталя № 1018 в зданиях общеобразовательных школ развернули два общехирургических эвакуогоспиталей (№ 1132; № 1732) для легко- и раненых средней тяжести. Формирование медперсонала проводил военный комиссариат. Всего работало около 400 сотрудников, но, к сожалению, по некомпетентности кадровых органов на должности хирургов направляли непрофильных специалистов (терапевтов, акушеров-гинекологов, физиотерапевтов).

За первые четыре месяца 1940 года в город прибыло восемь военно-санитарных поездов, которые доставили 1737 раненых и больных. По степени тяжести отбор в эвакуогоспитали Кирова не проводился, в большинстве случаев пациенты прибывали с легкими огнестрельными ранениями, обморожениями и заболеваниями. За весь период работы Кировского госпитального гарнизона зарегистрировано только три случая смерти раненых, что, безусловно, свидетельствовало о хорошем качестве работы медицинских работников.

При необходимости оказания специализированной медицинской помощи раненых эвакуировали из Кирова в другие госпитальные гарнизоны Уральского округа, где имелись более квалифицированные кадры и соответствующая лечебная база: Свердловский, Мо-

лотовский, Ижевский. Нуждающихся в офтальмологической помощи и глазном протезировании направляли в Московский НИИ травматологии и ортопедии. Для замены временных протезов конечностей на постоянные в апреле 1940 года была проведена специализация госпиталей в Свердловске и Уфе.

Эвакогоспитали Кирова работали до мая 1940 года. Оставшихся раненых и больных долечивали в гарнизонном военном госпитале и городских гражданских медицинских учреждениях. Всего Кировский госпитальный гарнизон принял около 1% от общего числа санитарных потерь в войне с Финляндией.

#### **Заключение**

Незначительный промежуток времени между «зимней» кампанией и началом войны с гитлеровской Германией медицинская служба РККА, опираясь на приобретенный опыт, использовала для проведения ряда принципиальных преобразований. Проведен переход на новую организационно-штатную структуру; сформулированы задачи и принципы работы сортировочно-эвакуационных госпиталей; завершен процесс передачи полевых лечебных учреждений в армейское и фронтное подчинение; обоснована необходимость внедрения единой тактики лечения огнестрельных ран и обморожений. Такое серьезное изменение организации и тактики медицинской службы в дальнейшем было обогащено и развито в годы Великой Отечественной войны в единую военно-полевую медицинскую доктрину. Общность в понимании задач ЛЭО мирного и военного времени, потребность медицинского сообщества в сохранении преемственности в основах организации помощи пострадавшим сделали уже в наши дни медицину катастроф преемницей исторического опыта военной медицины в условиях ЧС мирного времени.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### **Литература/References**

1. Смирнов Е.И. Война и военная медицина. Мысли и воспоминания. 1939–1945. М., 1976. 496 с. [Smirnov E.I. Voina i voennaya meditsina. Mysli i vospominaniya. 1939–1945. Moscow, 1976. 496 p. (In Russ.)]
2. Медицинское обеспечение Советской Армии в операциях Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. / Под общей редакцией Э.А. Нечаева. Т. 1. М., 1991. 24 с. [Nechaev E.A. editor. Meditsinskoe obespechenie Sovetskoi Armii v operatsiyakh Velikoi Otechestvennoi voiny 1941–1945 gg. Vol. 1. Moscow, 1991. 24 p. (In Russ.)]
3. Будко А.А., Иванович Ф.А. Военная медицина СССР и Финляндии в Советско-финляндской (Зимней) войне 1939–1940 гг. СПб.: ВММ, 2005. 289 с. [Budko A.A., Ivan'kovich F.A. Voennaya meditsina SSSR i Finlyandii v Sovetsko-finlyandskoi (Zimnei) voine 1939–1940 gg. St.-Petersburg: VMM; 2005. 289 p. (In Russ.)]
4. Будко А.А., Иванович В.А., Барановский А.М., Хороший К.А., Журавлев Д.А. Обобщение опыта медицинского обеспечения войск Красной Армии в период советско-финляндской войны 1939–1940 гг. // Вестник истории военной медицины. 2001. № 3. 54 с. [Budko A.A., Ivan'kovich V.A., Baranovsky A.M., Khoroshiy K.A., Zhuravlev D.A.

Generalization of the experience of medical support of the Red Army troops during the Soviet-Finnish war of 1939–1940. *Vestnik istorii voennoi meditsiny*. 2001; 3: 54. (In Russ.)]

5. Бутко А.А., Журавлев Д.А. Медицинское обеспечение Красной армии в Советско-финляндской войне 1939–1940 гг. // Военно-исторический журнал. 2005. № 4. С. 64. [Butko A.A., Zhuravlev D.A. Medical support of the Red Army in the Soviet-Finnish War of 1939–1940. *Voенно-istoricheskii zhurnal*. 2005; 4: 64. (In Russ.)]

6. Будко А.А., Иванькович Ф.А. Военная медицина СССР и Финляндии в Советско-финляндской (Зимней) войне 1939–1940 гг. СПб., 2004. [Budko A.A., Ivan'kovich F.A. Voennaya meditsina SSSR i Finlyandii v Sovetsko-finlyandskoi (Zimnei) voine 1939–1940 gg. St.-Petersburg., 2004. (In Russ.)]

7. Журавлев Д.А. Медицинская служба Красной Армии в период советско-финляндской войны 1939–1940 гг.: успехи и недостатки // Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». 2005; 4: 43–50. [Zhuravlev D.A. Meditsinskaya sluzhba Krasnoi Armii v period sovetsko-finlyandskoi voiny 1939–1940 gg.: uspekhi i nedostatki. *Antigipertenzivnaya liga*. 2005; 4: 43–50. Доступно по: URL: [http://www.ahleague.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=527%3A1939-1940-&catid=70%3A65-&Itemid=205&lang=ru](http://www.ahleague.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=527%3A1939-1940-&catid=70%3A65-&Itemid=205&lang=ru) Ссылка активна на 16.08.2015. (In Russ.)]

8. Ахутин М.Н. Хирургический опыт двух боевых операций. Куйбышев, 1940. 108 с. [Akhutin M.N. Khirurgicheskii opyt dvukh boevykh operatsii. Kuibyshev, 1940. 108 p. (In Russ.)]

9. Будко А.А., Кичемасов С.Х. и др. Особенности оказания медицинской помощи при обморожениях в советско-

финляндской войне // Военно-медицинский журнал. 2000. № 4. С. 73. [Budko A.A., Kichemasov S.Kh. et al. Osobennosti okazaniya meditsinskoi pomoshchi pri obmorozeniakh v sovetsko-finlyandskoi voine. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 2000; 4: 73. (In Russ.)]

10. Тягун М.И. Ленинград как военно-медицинский центр в дни Советско-финляндской войны 1939–1940 гг. СПб: Герценовские чтения 2017 г. [Tyagur M.I. Leningrad kak voенно-meditsinskii tsentr v dni Sovetsko-finlyandskoi voiny 1939–1940 gg. St. Petersburg: Gertsenovskie chteniya 2017 g. (In Russ.)]

11. Гладких П.Ф. Медицинская служба Красной армии в Великой Отечественной войне. 1941–1945 (История строительства). Книга Первая. Накануне. 11 мая 1939 г. – 22 июня 1941 г. СПб., 1995. 42 с. [Gladkikh P.F. Meditsinskaya sluzhba Krasnoi armii v Velikoi Otechestvennoi voine. 1941–1945 (Istoriya stroitel'stva). Kniga Pervaya. Nakanune. May 11, 1939 – June 22, 1941. St. Petersburg: 1995. 42 p. (In Russ.)]

12. Гладких П.Ф., Локтев А.Е. Служба здоровья в Великой Отечественной войне. Очерки истории военной медицины. Санкт-Петербург, 2005. 720 с. [Gladkikh P.F., Loktev A.E. Sluzhba zdorov'ya v Velikoi Otechestvennoi voine. Ocherki istorii voennoi meditsiny. St. Petersburg, 2005. 720 p. (In Russ.)]

12. Кусков С.А. Госпитали Кировской области в период советско-финской войны // Человек. Общество. Государство. 2018. № 1. С. 39–47. [Kuskov S.A. Gospitali Kirovskoi oblasti v period sovetsko-finskoii voiny. *Chelovek. Obshchestvo. Gosudarstvo*. 2018; 1: 39–47. (In Russ.)]

УДК 618.2/5:613.99

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-84-88

## СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЗДОРОВЫХ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Лагоша Р.Ю., Дворянский С.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [gdz.43@mail.ru](mailto:gdz.43@mail.ru).

**Социально-бытовые факторы риска (СБФР) играют важную роль в формировании осложнений беременности и родов. В Российской Федерации для определения степени риска акушерских осложнений используется шкала оценки перинатальных факторов, однако в данной шкале социальные факторы представлены недостаточно. Цель исследования: доказать взаимосвязь основных социально-бытовых факторов риска с возникновением осложнений беременности и родов у здоровых женщин. Проведено анкетирование 692 здоровых и практически здоровых женщин, проведено сравнение распространенности осложнений беременности и родов у женщин, включенных в исследование, с показателями по Кировской области. У здоровых и практически здоровых женщин распространенность ряда осложнений гестации была такой же, как и в общей популяции. Данные исследования свидетельствуют о том, что бытовые факторы риска у здоровых или практически здоровых женщин оказывают такое же влияние на течение беременности и исходы родов, как и в общей популяции.**

Ключевые слова: физиологическая беременность, социально-бытовые факторы риска, осложнения беременности, исходы родов.

## SOCIAL PREDICTORS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS IN HEALTHY WOMEN

Lagosh R.Yu., Dvoryansky S.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: [gdz.43@mail.ru](mailto:gdz.43@mail.ru)

**Social risk factors play an important role in the development of complications in pregnancy and childbirth. In the Russian Federation to determine the risk of obstetric complications the perinatal factors assessment scale is used. However, due to this scale, social factors are underrepresented. The aim of the study is to prove the relationship of the main social risk factors with the occurrence of complications of pregnancy and childbirth in healthy women. 692 women were surveyed, pregnancy and childbirth complications were compared with data from sources in Kirov region and with survey data. In healthy women, the prevalence of a number of gestational complications was the same as in the general population. Research data indicate that household risk factors in healthy women have the same effect on pregnancy and birth outcomes as in the general population.**

Keywords: physiological pregnancy, social risk factors, pregnancy complications, birth outcomes.

## Введение

Прогнозирование персонального риска и профилактики – такова «траектория развития» нашего здравоохранения. Разработка профилактических мер от конкретного заболевания или осложнения – задача вторичная, сначала требуется определить факторы риска [1].

Важную роль в формировании осложнений беременности и родов играют социально-бытовые факторы риска (СБФР). В Российской Федерации для определения степени риска акушерских осложнений используется шкала оценки перинатальных факторов, однако в данной шкале СБФР представлены недостаточно [2, 3].

Социальные и экономические факторы, состояние здоровья матери и ее образ жизни влияют на развитие стресса во время беременности и после родов [4]. Возраст женщины старше 30 лет – фактор риска развития гестационного сахарного диабета [5]. Статистически значимым критерием, влияющим на развитие симфизииопатии, является повышенная общая прибавка веса в течение беременности [6]. Ведущими медико-социальными факторами самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки являются возраст женщины и партнера старше 35 лет, курение партнера, неразвивающаяся беременность в анамнезе и перенесенные гинекологические заболевания [7].

В исследовании, посвященном изучению преждевременных родов, были выявлены следующие факторы риска: старший репродуктивный возраст ( $30,42 \pm 6,19$  года;  $p = 0,038$ ), раннее начало менархе ( $11,31 \pm 0,79$  года), более короткая длительность менструации ( $4,25 \pm 1,26$  дня) и менструального цикла ( $27,71 \pm 3,46$  дня) в сравнении с группой женщин, закончивших беременность на доношенном сроке. У женщин с преждевременными родами достоверно чаще встречались инфекции мочевыводящих путей в анамнезе и анемия [8].

Результаты другого исследования показали, что существенное влияние на частоту преждевременных родов оказывают осложненный акушерско-гинекологический анамнез ( $p < 0,001$ ), заболевания почек ( $p = 0,009$ ), анемии ( $p = 0,006$ ), инфекции половых органов ( $p = 0,030$ ), перенесенные во время беременности вирусные инфекции ( $p = 0,034$ ). В структуре осложнений гестации преобладали плацентарная недостаточность ( $p < 0,001$ ), рецидивирующая угроза прерывания беременности ( $p = 0,021$ ), преэклампсия ( $p < 0,001$ ) [9].

Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что употребление орехов ареха до беременности, осложнения беременности в анамнезе, гепатит в анамнезе, отсутствие приема фолиевой кислоты до и во время беременности, активное и пассивное курение во время беременности, употребление алкоголя, несбалансированное питание и интен-

сивные физические нагрузки во время беременности, женщины, чьи супруги были старше или курили, достоверно связаны с повышенным риском преждевременных родов ( $p < 0,05$ ). Протективными факторами преждевременных родов были более высокий уровень образования беременных или их супругов и меньшая масса тела ( $p < 0,05$ ) [10].

Старший репродуктивный возраст, индекс массы тела, высокий паритет и курение являются факторами риска развития тазовой боли во время беременности [11]. Подростковая беременность связана с употреблением психоактивных веществ и социально-экономическим неблагополучием [12]. Роды в возрасте до 20 лет взаимосвязаны с повышенным шансом развития анемии (OR: 1,4; 95%; CI: 1,1–1,9) [13].

Анализ этиологии рецидивирующей эктопической беременности показал значимые факторы риска ее развития: низкое образование (OR 4,183; 95%; CI 1,311–13,344;  $p = 0,016$ ), отсутствие родов в анамнезе (OR 12,312; 95%; CI 3,382–44,824;  $p < 0,001$ ), наличие в анамнезе сальпингэктомии (OR 7,129; 95%; CI 1,022–49,748;  $p < 0,05$ ) и аборт (OR одного аборта 21,576;  $p = 0,001$ ; OR двух аборт 36,794;  $p < 0,001$ ; OR трех и более аборт 119,013;  $p < 0,001$ ) [14].

Основными факторами риска цервикальной внематочной беременности являются наличие в анамнезе двух беременностей и более, выскабливания полости матки и курения [15]. Дополнительный прием витамина D беременными женщинами важен для снижения риска гестационного диабета, гипертонии, преэклампсии, ранних родов и других осложнений [16]. Женщины с низкой двигательной активностью плода во время беременности являются курильщиками [17].

Цель исследования: на основании проведенного клинико-эпидемиологического исследования СБФР осложнений беременности и родов у здоровых и практически здоровых женщин выявить частоту и распространенность осложнений у данной категории женщин, доказать взаимосвязь основных факторов риска с возникновением этих осложнений, сравнить полученные результаты со шкалой оценки перинатальных факторов.

## Материал и методы

Нами проведено анкетирование с помощью разработанной анкеты 692 здоровых и практически здоровых женщин, вставших на учет по поводу беременности в женские консультации г. Кирова в период с 01.10.2016 по 30.09.2017. За время беременности клиническое обследование женщин проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н. В исследовании были задействованы все женские консультации г. Кирова.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, здоровые и практически здоровые женщины (отсут-

ствии гинекологической и соматической патологии), срок гестации при постановке на учет до 12 недель беременности, наличие письменного согласия добровольца на включение в исследование, физиологически развивающаяся беременность.

Критерии невключения: вспомогательные репродуктивные технологии, отягощенный акушерский анамнез (аборты, выкидыши, бесплодие), осложнения гестации в прошлые беременности и роды, мертвый плод, отказ добровольца от участия в исследовании, участие в других клинических исследованиях препаратов менее чем за 3 месяца до начала нашего исследования.

Статистическая обработка включала описание и анализ данных, полученных из индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и выписных эпикризов из роддомов. Проведено сравнение осложнений беременности и родов с данными по Кировской области и с данными анкетирования по количественным и качественным признакам, выявлена взаимосвязь между осложнениями беременности и родов и факторами риска, влияющими на эти осложнения.

По количественным признакам проведена описательная статистика (количество наблюдений, средние значения, стандартные отклонения и стандартные ошибки средних), сравнение по критерию Стьюдента (результаты теста Левена на равенство дисперсий, результаты t-теста: значение распределения, количество степеней свободы, двусторонняя значимость, разница средних значений, ее стандартная ошибка и доверительный интервал) и Манна – Уитни (W-тест Уилкоксона, тест Колмогорова – Смирнова, двусторонняя значимость).

По качественным признакам сравнение по критерию  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, различия у уровне  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программных пакетов Microsoft Excel, «StatSoft Statistica 10.0», «IBM SPSS Statistics 28.0.1».

## Результаты и их обсуждение

Результаты анкетирования и «социальный портрет» женщин были опубликованы ранее [18].

Проведено сравнение распространенности осложнений беременности у женщин в нашем исследовании с показателями по Кировской области за 2016–2020 годы: у здоровых и практически здоровых женщин в исследовании доля (в процентах от общего количества осложнений) таких осложнений беременности, как анемия (46,1% – исследование, 46,7% – Кировская область) и многоводие (по 4,2% в обоих случаях), была практически одинаковой, а частота синдрома задержки развития плода и хронической внутриутробной гипоксии плода (12,8% и 9,0% соответственно), отеков с протеинурией (17,1% и 12,7% соответственно) и варикозного расширения вен нижних конечностей (11,5% и 9,4% соответственно) наблюдалась достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ).

Также было проведено сравнение частоты осложнений родов у женщин в нашем исследовании с показателями по Кировской области за 2016–2020 годы: слабость родовой деятельности встречалась чаще у женщин в нашем исследовании (16,7% – исследование, 14,7% – Кировская область), значимые различия наблюдались при сравнении дистотии плечиков и клинически узкого таза (2,0% и 4,2% соответственно), отслойки плаценты (0,2% и

1,3% соответственно) – у здоровых и практически здоровых женщин данные осложнения были достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ).

Для изучения влияния отдельных факторов риска на течение гестационного процесса мы выделили группы пациенток с отдельными осложнениями беременности и родов и группы сравнения, в которых у женщин не было осложнений.

Всего с осложнениями беременности наблюдалось 479 женщин, из них были выделены анемия – 221 случай, угроза преждевременных родов – 47, хроническая внутриутробная гипоксия плода – 42, гестационный сахарный диабет – 41, крупный плод – 35, маловодие – 31, многоводие – 20, гестационная артериальная гипертензия – 16, группу сравнения составили женщины без осложнений во время беременности – 213 пациенток.

Анемия достоверно ( $p < 0,05$ ) была связана с такими факторами, как физические (температура, шум) вредные условия труда, занятие спортом, возраст начала половой жизни до 18 лет. Во время беременности бессимптомная бактериурия ( $p < 0,05$ ), кольпит в III триместре ( $p < 0,05$ ), снижение уровней АЧТВ ( $p = 0,024$ ) и мочевины ( $p = 0,007$ ) в III триместре, снижение балльной оценки КТГ ( $p = 0,003$ ), а во время родов снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,009$ ) минутах и увеличение частоты преждевременных родов в 34–36,6 недели ( $p < 0,05$ ) были связаны с анемией.

Угроза преждевременных родов была ( $p < 0,05$ ) взаимосвязана со следующими факторами: вредные условия труда – физические (температура, шум) факторы, вид трудовой деятельности (студентка), среднее специальное и высшее образование. Во время беременности снижение уровня мочевины ( $p = 0,007$ ), креатинина ( $p = 0,038$ ) и холестерина ( $p = 0,035$ ) в I триместре, повышение глюкозы ( $p = 0,01$ ) и билирубина ( $p = 0,05$ ) в I триместре, снижение уровня гемоглобина во II и III триместре ( $p = 0,001$ ), во время родов увеличение частоты острой гипоксии плода ( $p < 0,05$ ), увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,005$ ), снижение балльной оценки Апгар на 1-й минуте ( $p = 0,002$ ), пол ребенка – женский ( $p < 0,05$ ) и более поздняя выписка из стационара ( $p = 0,001$ ) были связаны с угрозой преждевременных родов.

Гестационный сахарный диабет был сопряжен ( $p < 0,05$ ) с большим потреблением фруктов (более 250 г в день) и продолжительностью работы с вредными факторами производства более 15 лет. Увеличение общей прибавки веса ( $p = 0,006$ ), кандидозный кольпит во время беременности ( $p < 0,05$ ), увеличение частоты преждевременных родов в 34–36,6 недели ( $p < 0,05$ ) и оперативных родов ( $p < 0,05$ ), повышение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,037$ ) и снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,001$ ) минутах наблюдались при наличии гестационного сахарного диабета.

Крупный плод был взаимосвязан ( $p < 0,05$ ) с беременностью от второго брака, продолжительностью сна более 8 часов в сутки и большим потреблением фруктов (более 250 г в день). При этом осложнении беременности наблюдались увеличение общей прибавки веса ( $p = 0,001$ ), повышение уровня АЛТ в I триместре ( $p = 0,035$ ), увеличение частоты оперативных родов ( $p < 0,05$ ), увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,001$ ) и



снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,001$ ) минутах.

Курение отца и матери – факторы риска развития маловодия ( $p < 0,05$ ), отмечался рост лейкоцитов и бактерий в ОАМ во II триместре ( $p < 0,05$ ), увеличение частоты оперативных родов ( $p < 0,05$ ) и дискоординации родовой деятельности ( $p < 0,05$ ).

Многоводие было взаимосвязано ( $p < 0,05$ ) с употреблением алкоголя матерью, видом трудовой деятельности (студентка), продолжительностью работы с вредными факторами производства более 10 лет и основным приемом пищи (в ужин). Во время беременности наблюдались снижение МоМ бета-ХГ при I скрининге ( $p < 0,05$ ), увеличение общей прибавки веса ( $p = 0,018$ ) и снижение балльной оценки КТГ ( $p = 0,002$ ), а во время родов увеличение частоты острой гипоксии плода ( $p < 0,05$ ), увеличение числа преждевременных родов в 34–36,6 недели ( $p < 0,05$ ) и оперативных родов ( $p < 0,05$ ).

Гестационная артериальная гипертензия ( $p < 0,05$ ) была связана со следующими факторами: женщины, находящиеся в разводе, продолжительность сна менее 6 часов, ежедневные тренировки. Снижение уровня креатинина ( $p < 0,05$ ) в биохимическом анализе крови в III триместре, увеличение числа оперативных родов ( $p < 0,05$ ) и более поздняя выписка из стационара ( $p = 0,001$ ) наблюдались при данном осложнении.

В проведенном исследовании осложнения родов наблюдались у 456 женщин, мы выделили из них преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) – 120 случаев, первичную слабость родовой деятельности – 71, вторичную слабость родовой деятельности – 38, мекониальное окрашивание вод – 27, острую гипоксию плода – 24, группу сравнения составили женщины без осложнений во время родов – 236 пациенток.

Преждевременный разрыв плодных оболочек был связан ( $p < 0,05$ ) с курением матери, работой с компьютером более 8 часов в день, продолжительностью сна менее 8 часов и вечерним основным приемом пищи. Повышение уровня лейкоцитов в ОАК во II и III триместре ( $p < 0,05$ ), кольпит в III триместре ( $p < 0,05$ ), увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,001$ ) и снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,001$ ) минутах были взаимосвязаны с ПРПО.

Продолжительность работы с вредными условиями труда более 10 лет, работа с компьютером более 8 часов в день и основной прием пищи (в ужин) – факторы риска, влияющие ( $p < 0,05$ ) на развитие первичной слабости родовой деятельности. При этом осложнении наблюдались увеличение общей прибавки веса ( $p = 0,002$ ) и увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,018$ ).

Вторичная слабость родовой деятельности была взаимосвязана ( $p < 0,05$ ) со следующими факторами риска: работа с компьютером более 8 часов в день, основной прием пищи – ужин, потребление рыбы и морепродуктов менее 50 г в день, возраст начала половой жизни до 18 лет, отмечалось увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,001$ ).

Мекониальное окрашивание вод было связано ( $p < 0,05$ ) с курением отца и беременностью от второго брака. При мекониальном окрашивании вод наблюдались снижение балльной оценки КТГ во время беременности ( $p = 0,001$ ), кольпит в III триместре

( $p < 0,05$ ), снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,001$ ) минутах и более поздняя выписка из стационара ( $p = 0,001$ ).

Были выявлена взаимосвязь ( $p < 0,05$ ) острой гипоксии плода со следующими факторами риска: курение отца и матери, основной прием пищи – ужин и какие-либо вредные условия труда, отмечалось снижение балльной оценки Апгар на 1-й ( $p = 0,001$ ) и 5-й ( $p = 0,001$ ) минутах и увеличение объема кровопотери после самостоятельных родов ( $p = 0,002$ ).

Далее мы провели сравнение полученных результатов со шкалой оценки перинатальных факторов, используемой в настоящее время в РФ.

Согласно результатам нашего исследования, подтвердилась значимость факторов риска, предложенных в разделе «социально-биологические факторы»: профессиональные вредности у матери, курение и злоупотребление алкоголем у матери, злоупотребление алкоголем у отца, семейное положение (одинокая), эмоциональные нагрузки матери.

Были выявлены новые факторы риска, которые достоверно влияют на развитие осложнений беременности и родов и которые не представлены в шкале: физические (температура, шум) и химические вредные условия труда, продолжительность работы с вредными факторами производства, работа с компьютером более 8 часов в день, занятия спортом, продолжительность сна менее 6 и более 8 часов, большое потребление фруктов, малое потребление рыбы и морепродуктов, основной прием пищи – ужин, возраст начала половой жизни до 18 лет, менархе до 11 лет.

## Заключение

Проведенное исследование позволило сопоставить процент осложнений гестационного процесса и родов у здоровых и практически здоровых женщин с аналогичными показателями в Кировской области, частота ряда осложнений беременности и родов у таких женщин была достоверно выше. Получены достоверные данные о влиянии СБФР на течение беременности и родов.

Актуальность дальнейшего изучения СБФР осложнений беременности и исходов родов позволит оптимизировать и дополнить шкалу оценки перинатального риска новыми факторами.

Данное исследование – еще один шаг к превентивной медицине, направленной на предупреждение различных заболеваний.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Князев С.А., Жилинкова Н.Г. Прогнозирование важнее лечения. Стратегия риска // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 7. № 3. С. 83–87. [Knyazev S.A., Zhilinkova N.G. Prediction is better than treatment. Risk strategy. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2019; 7 (3): 83–87. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13012.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. V. 2.0. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2017. 872 с. [Radzinsky V.E. *Akusherskaya agressiya*. V. 2.0. Moscow: Status Praesens; 2017. 872 p. (In Russ.)]

3. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. Шкала факторов перинатального риска. 2018. [Radzinsky V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. Shkala faktorov perinatal'nogo riska. 2018. (In Russ.)]
4. Saur A.M., DosSantos M.A. Risk factors associated with stress symptoms during pregnancy and postpartum: integrative literature review. *Women Health*. 2021; 61 (7): 651–667. DOI: 10.1080/03630242.2021.1954132.
5. Сейдуллаева Л.А., Разумова Р.Р., Халмуратова К.Ж., Есжанова А.А. Анализ факторов риска и течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // Астана медициналык журналы. 2021. Т. 108. № 2. С. 76–80. [Sejdullaeva L.A., Razumova R.R., Khalmuratova K.Zh., Eszhanova A.A. Analysis of risk factors and pregnancy course in women with gestational diabetes mellitus. *Astana Medicinal Journal*. 2021; 108 (2): 76–80. (In Russ.)]
6. Воробьев А.А., Селихова М.С., Яковенко М.С. Симптоматия при беременности, оценка факторов риска развития // Медицинский вестник Юга России. 2022. Т. 13. № 2. С. 44–49. [Vorob'ev A.A., Selikhova M.S., Yakovenko M.S. Symptomatic during pregnancy, assessment of risk factors. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2022; 13 (2): 44–49. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-44-49.
7. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. Т. 14. № 1. С. 66–72. [Volkov V.G., Akhilogova Z.S. Risk factors of early pregnancy loss. *Journal of new medical technologies*. 2020; 14 (1): 66–72. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597.
8. Андреева М.Д., Агаян Р.А., Ахиджак А.Н. Мультидисциплинарный подход к проблеме преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15. № 4. С. 351–359. [Andreeva M.D., Agajan R.A., Akhidzhak A.N. A multidisciplinary approach to the preterm birth. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2021; 15 (4): 351–359. (In Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.218.
9. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Батырева Н.В., Гринь С.Н., Марковская О.А. Факторы риска, течение беременности и исходы гестации в различных сроках беременности при преждевременных родах // Мать и дитя в Кузбассе. 2021. Т. 2. № 85. С. 103–108. [Kuklina L.V., Kravchenko E.N., Batyreva N.V., Grin' S.N., Markovskaya O.A. Risk factors, the course of pregnancy and gestational outcomes in different stages of pregnancy in preterm birth. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2021; 2 (85): 103–108. (In Russ.)] DOI:10.24411/2686-7338-2021-10029.
10. Ye C.X., Chen S.B., Wang T.T., Zhang S.M., Qin J.B., Chen L.Z. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021; 23 (12): 1242–1249. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108015.
11. Wuytack F., Begley C., Daly D. Risk factors for pregnancy-related pelvic girdle pain: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 739. DOI: 10.1186/s12884-020-03442-5.
12. Wong S.P.W., Twynstra J., Gilliland J.A., Cook J.L., Seabrook J.A. Risk factors and birth outcomes associated with teenage pregnancy: a Canadian sample. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33 (2): 153–159. DOI: 10.1016/j.jpog.2019.10.006.
13. Ribot B., Ruiz-Diez F., Abajo S., March G., Fargas F., Arijia V. Prevalence of anaemia, risk of haemoconcentration and risk factors during the three trimesters of pregnancy. *Nutr. Hosp.* 2018; 35 (1): 123–130. DOI: 10.20960/nh.1045.
14. Wang X., Huang L., Yu Y., Xu S., Lai Y., Zeng W. Risk factors and clinical characteristics of recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46 (7): 1098–1103. DOI: 10.1111/jog.14253.
15. Matorras R., Zallo A., Hernandez-Pailos R., Ferrando M., Quintana F., Remohi J., Malaina I., Lainz L., Exposito A. Cervical pregnancy in assisted reproduction: an analysis of risk factors in 91,067 ongoing pregnancies. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40 (3): 355–361. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.12.011.
16. Suárez-Varela M.M., Uçar N., Peraita-Costa I., Huertas M.F., Soriano J.M., Llopis-Morales A., Grant W.B. Vitamin D-related risk factors for maternal morbidity during pregnancy: a systematic review. *Nutrients*. 2022; 14 (15): 3166. DOI: 10.3390/nu14153166.
17. Carroll L., Gallagher L., Smith V. Risk factors for reduced fetal movements in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 243: 72–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.09.028.
18. Лагоша Р.Ю., Дворянский С.А., Емельянова Д.И. Влияние социально-бытовых факторов риска на возникновение осложнений беременности и родов у здоровых и практически здоровых женщин // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. Т. 3. № 53. С. 14–19. [Lagosh R.Yu., Dvoryansky S.A., Emelyanova D.I. Social risk factors affecting the occurrence of pregnancy and labor complications in healthy and apparently healthy women. *Vestnik SurSU. Meditsina*. 2022; 3 (53): 14–19. (In Russ.)] <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3-14-19>

УДК 618.2

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-88-91

## ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ РОДОВ (ПО ДАННЫМ ОБЛАСТНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА ГАУЗ ООКБ № 2)

<sup>1</sup>Студенов Г.В., <sup>1,2</sup>Воронцова Н.А., <sup>1,2</sup>Сенникова Ж.В., <sup>1,2</sup>Веккер И.Р., <sup>2</sup>Константинова О.Д., <sup>2</sup>Свиридова А.В., <sup>1,2</sup>Логинова Е.А.

<sup>1</sup>Областной перинатальный центр ГАУЗ ООКБ № 2, Оренбург, Россия (460018, г. Оренбург, ул. Невельская, 24)  
<sup>2</sup>ФБГОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7), e-mail: orgma@esoo.ru

**Вакцинация является общепризнанным методом снижения риска инфицирования и тяжелого течения коронавирусной инфекции. Целью исследования стала оценка акушерских и перинатальных исходов у вакцинированных женщин. Выполнен ретроспективный анализ 60 историй родов пациенток, прошедших вакцинацию от COVID-19 до и во время беременности и родоразрешенных на базе Областного перинатального центра ГАУЗ ООКБ № 2. Оценены соматический, акушерский статус, исходы родов, течение послеродового и неонатального периодов. Результаты исследования не показали отличий аку-**

шерских и перинатальных исходов от среднестатистических популяционных значений. Полученные данные демонстрируют, что вакцинация в предгравидарный период и во время беременности является эффективным и безопасным методом профилактики коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, вакцинация, роды.

## VACCINATION FOR A NEW CORONAVIRUS INFECTION: OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN CHILDBIRTH (ACCORDING TO THE REGIONAL PERINATAL CENTER OF ORENBURG REGIONAL CLINICAL HOSPITAL NO. 2)

<sup>1</sup>Studenov G.V., <sup>1,2</sup>Vorontsova N.A., <sup>1,2</sup>Sennikova Zh.V., <sup>1,2</sup>Vekker I.R., <sup>2</sup>Konstantinova O.D., <sup>2</sup>Sviridova A.V., <sup>1,2</sup>Loginova E.A.

<sup>1</sup>Regional perinatal center of Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Orenburg, Russia (460018, Orenburg, Nevelskaya St., 24)

<sup>2</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovietskaya St. / M. Gorky St./ Dmitrievsky Trans., 6/45/7), e-mail: orgma@esoo.ru)

Vaccination is a widely recognized method to reduce the risk of infection and severe course of coronavirus infection. The aim of the study was to evaluate obstetric and perinatal outcomes in vaccinated women. A retrospective analysis of 60 birth histories of patients who were vaccinated for COVID-19 before and during pregnancy and delivered to the Regional Perinatal Center was performed. The somatic, obstetric status, birth outcomes, postpartum and neonatal periods were assessed. The results of the study did not show differences in obstetric and perinatal outcomes from the average statistical population values. The data demonstrate that vaccination in the preconception period and during pregnancy is an effective and safe method of preventing coronavirus infection.

Keywords: pregnancy, COVID-19, vaccination, childbirth.

### Введение

Во всем мире наблюдается рост числа беременных, инфицированных COVID-19. Повышенная циркуляция высококонтагиозного варианта Delta и низкий уровень приверженности к вакцинации среди беременных делают эту проблему более актуальной, чем когда-либо [1, 2]. При заболевании новой коронавирусной инфекцией (НКИ) беременные, с учетом физиологических особенностей течения самого гестационного процесса, относятся к группе высокого риска тяжелого течения НКИ. В этой связи вероятность госпитализации, перевода в реанимационное отделение и потребность в искусственной вентиляции легких повышаются в 2 раза и более. [3] Вакцинация – это общепризнанный метод снижения риска инфицирования и тяжелого течения заболевания не только для матери, но и для плода. [4, 5] В России с целью минимизации риска развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, уменьшения тяжести клинических проявлений вакцинирование беременных и кормящих женщин осуществляется вакциной «ГамКОВИД-Вак». [6] Вакцина «Спутник V» состоит из сконструированного аденовируса, который играет роль поставщика генетического кода белка шипа SARS-CoV-2 для встраивания в клетки человека. Она имеет 2 компонента: вектор рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26) и вектор рекомбинантного аденовируса типа 5 (rAd5), оба несут ген SARS-CoV-2 – спайковый гликопротеин (rAd26-S и rAd5-S) [6]. В результате вакцинации в организме беременной происходит выработка антител, которые защищают ее и плод от воздействия вируса, а у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, защита обеспечивается за счет передачи иммунных клеток и антител от матери [7]. Доказано, что в результате вакцинации мРНК COVID-19 антитела в пуповинной крови обнаруживаются [8].

Цель исследования: оценить акушерские и перинатальные исходы у вакцинированных пациенток, родоразрешенных на базе перинатального центра ГАУЗ ООКБ № 2 за 2021–2022 гг.

### Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ 60 историй родов пациенток группы высокого риска осложнений беременности и родов, прошедших вакцинацию от COVID-19 до и во время беременности и родоразрешенных на базе ОПЦ ГАУЗ ООКБ № 2. Критерии исследования: возраст пациенток, паритет родов, способ и срок родоразрешения, вес новорожденных, осложнения во время беременности и родов, цвет околоплодных вод, срок беременности при вакцинации, тип вакцины, послеродовые септические осложнения, выписка родильниц и новорожденных, оценка состояния новорожденных через 1 месяц после рождения.

### Результаты и их обсуждение

Вакцинация женщин проводилась в разные периоды жизни. До наступления настоящей беременности были привиты 12 (20%) женщин. На малом сроке беременности привита 1 (1,7%) женщина. Во второй половине беременности (после 22 недель) были вакцинированы 47 (78,3%) беременных.

Вакцинация проведена двумя препаратами. В абсолютном большинстве случаев вакцинация осуществлена препаратом «ГамКОВИД-Вак» (59 случаев, 98,3%), одной (1,7%) пациентке введен препарат «ЭпиВакКорона», кроме того, у двух беременных, вакцинированных в предгравидарном периоде, на 35-й неделе беременности проведена ревакцинация вакциной «Спутник Лайт».

Анализ акушерских исходов целесообразно проводить, акцентируя внимание на том, что практически все вакцинированные беременные относились

к группе высокого риска осложнений беременности. Первые роды были в 24,5% случаев ( $n = 15$ ), повторные роды – у 75,5% ( $n = 46$ ).

По возрастному критерию беременные были разделены на группы: до 20 лет – 1,7% ( $n = 1$ ), 20–30 лет – 32,7% ( $n = 20$ ), 30–40 лет – 60,6% ( $n = 37$ ), 40 и более – 4,9% женщин ( $n = 3$ ). Таким образом, большинство беременных относились к группе среднего и старшего репродуктивного возраста и им предстояли повторные роды.

Анализ соматического статуса демонстрирует, что большинство беременных имели коморбидные состояния, отягощающие течение беременности. Беременность протекала на фоне: анемии (60%), инфекции мочеполовых путей (60%), нарушения толерантности к глюкозе (33,3%), нарушения липидного обмена (20%), заболеваний сердечно-сосудистой системы (20%), артериальной гипертензии (15%), тромбоцитопении (6,7%), заболеваний желудочно-кишечного тракта (6,7%), никотиновой зависимости (10%), патологий щитовидной железы (10%), неврологических заболеваний (3,3%), патологий органов дыхания (8,3%), иной патологии (8,3%). В среднем на каждую беременную пришлось 2,6 соматических нозологий.

Об эффективности вакцинации свидетельствует тот факт, что среди будущих матерей отсутствовали случаи инфицирования НКИ. Ни у одной из вакцинированных и ревакцинированных пациенток существенных реакций и осложнений не было зарегистрировано. Острое респираторное заболевание в легкой форме перенесли 4 (6,7%) беременных, результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2 были отрицательными.

Акушерский статус также не позволяет отнести данные беременности к физиологическим. Беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий наступила в 10% случаев, рубец на матке после предшествующего кесарева сечения имели 23% женщин, гинекологические заболевания имелись у 8,2% пациенток. В одном случае (1,7%) была многоплодная беременность.

Течение беременности в первой половине отягощалось: рвотой в 16,7% случаев, угрозой прерывания беременности в 23,3% случаев. Вторая половина беременности сопровождалась следующими осложнениями и состояниями: истмико-цервикальная недостаточность (6,7%), предлежание плаценты (6,7%), тазовое предлежание плода, сохранившееся к сроку родов (6,7%), тяжелая преэклампсия (3,4%), хроническая плацентарная недостаточность (5%).

Частота осложнений течения беременности у вакцинированных не отличалась от среднестатистических общепопуляционных данных беременных групп высокого риска.

Особого внимания заслуживают исходы родов в группе вакцинированных женщин. Во всей выборке частота оперативного родоразрешения составила 40% ( $n = 24$ ), а роды через естественные родовые пути – 60% ( $n = 36$ ). Это коррелирует со среднестатистическими показателями групп высокого риска в общей популяции.

Преждевременное родоразрешение (в сроке 29–36 недель) выполнено в 16,7% ( $n = 10$ ) случаев, из них 5 спонтанных преждевременных родов через естественные родовые пути и 5 случаев экстренного кесарева сечения. Показаниям к экстренному родо-

разрешению послужили: декомпенсация сахарного диабета, кровотечение при предлежании плаценты, нарастание сердечной недостаточности у пациентки с инфекционным эндокардитом, преждевременное излитие околоплодных вод у беременной с ВИЧ-инфекцией с высокой вирусной нагрузкой и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Срочные роды составили 83,3% ( $n = 50$ ): вагинальные роды – 51,6%, кесарево сечение в плановом порядке – 15%, экстренное кесарево сечение – 16,7%.

Осложнения в родах возникли у 14,8% рожениц (аномалии родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, разрывы мягких тканей родовых путей), в 85,2% случаев роды прошли без осложнений. Окраска околоплодных вод: зеленые – 3,2%, светлые – 86,9%, мекониальные – 9,83%. Все пациентки группы высокого акушерского риска угрожаемы по развитию патологической кровопотери. Физиологическая кровопотеря в родах через естественные родовые пути была у 97,2%, патологическая кровопотеря диагностирована в 2,8% случаев. В результате операции кесарева сечения объем кровопотери был физиологическим в 91,7% родов, патологическая кровопотеря выявлена у 8,3% женщин (с предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты).

Послеродовой период в 1 (1,7%) случае осложнился развитием острого послеродового эндометрита.

Особое внимание в работе акушера-гинеколога, наблюдающего беременность, отводится оценке внутриутробного развития плода. С этой целью проводятся УЗ-скрининги. Среди всех беременных, представленных в нашем исследовании, при 1-м УЗ-скрининге патологии у плодов выявлено не было. При 2-м УЗ-скрининге у плодов невакцинированных беременных зарегистрированы следующие особенности: пиелэктазия – 2, гидронефротическая трансформация почек – 2, кистозно-аденоматозный порок легких – 1, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца плода – 2. Вакцинация у данных беременных проводилась после верификации патологии плода после 22-й недели.

Хроническая плацентарная недостаточность была диагностирована во второй половине беременности у 5% ( $n = 3$ ) беременных.

Всего родился 61 ребенок. Из них недоношенных – 11 (в том числе двойня), что составило 18%, и 50 (82%) доношенных детей.

Состояние новорожденных на момент обследования традиционно оценивалось по шкале Апгар. Среди доношенных новорожденных случаев асфиксии не зарегистрировано, оценка по Апгар в 100% случаев составила 8–10 баллов. Среди недоношенных новорожденных на 5/7 баллов по Апгар оценен 1 (1,6%) новорожденный с гестационным сроком 32 недели, на 6/7 баллов по Апгар 4 (6,5%) новорожденных (в срок 29, 31, 34 и 36 недель), и 6 (9,8%) недоношенных новорожденных имели оценку по Апгар  $\geq 7$  баллов.

Распределение новорожденных по весу. Менее 3000 г – 14 (23%) детей, из них 6 недоношенных с массой тела от 1610 до 2740 г. От 3001 до 4000 г – 46 (75,4%) детей, более 4000 г – 1 (1,6%) ребенок. При этом минимальный вес доношенного новорожденного был 2640 г, максимальный – 4040 г, средний вес  $3335 \pm 705$  г.

Учитывая удовлетворительное состояние, 47(77%) новорожденных находились на совместном пребывании с матерью, еще по два новорожденных (3,3%) были на совместном пребывании со 2-х и 3-х суток. Сразу после рождения переведены: в отдельные патологии новорожденных 2 (3,3%) доношенных ребенка с врожденным везикулопустулезом, в отделение реанимации и интенсивной терапии 4 (6,6%) недоношенных ребенка с респираторным дистресс-синдромом, трое их которых на 10–14-е сутки также переведены в отделение патологии новорожденных.

Становлению грудного вскармливания как самого физиологического для новорожденных отводится большое внимание. 47 (77%) детей находились на грудном вскармливании с первых суток, еще по 2 детей (3,3%) – со вторых и третьих суток.

Выписка новорожденных из стационара под наблюдение врачей амбулаторного звена осуществлялась на 3-е сутки у 36 (59%) новорожденных, на 4-е сутки – у 16 (26,2%). В отделение патологии новорожденных по поводу недоношенности переведены 2 (3,3%) детей на 3-е сутки и 1 (1,7%) ребенок на 5-е сутки. В ходе обследования в раннем неонатальном периоде у 1 (1,7%) новорожденного был выявлен врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки).

Далее были проанализированы результаты диспансерного наблюдения по месту жительства и проведенного обследования в ходе профилактического осмотра 44 (72%) детей в 1 месяц жизни. Диагноз «здоров» выставлен 30 (49%) детям. В неонатальном периоде были диагностированы: неонатальная желтуха у 4 (6,7%) детей, врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки) у 2 (3,3%) детей, функциональная диспепсия у 1 (1,7%) ребенка, анемия и энцефалопатия – по 2 (3,3%) случая.

## Заключение

В группе наблюдения существенных реакций и осложнений на вакцину «ГамКОВИД-Вак» не было зарегистрировано, также у вакцинированных беременных отсутствовали случаи развития НКИ.

Большинство беременных имели коморбидные состояния, отягощающие течение беременности. В среднем на каждую беременную приходилось 2,6 нозологии. Среди вакцинированных на прегравидарном этапе и на раннем сроке беременности отсутствовали случаи врожденных пороков развития плода (по данным УЗ-скринингов). Частота осложнений беременности у вакцинированных не отличалась от среднестатистических общепопуляционных данных беременных групп высокого риска.

Частота оперативного родоразрешения среди вакцинированных коррелирует со среднестатистическими показателями групп высокого риска в общей популяции. Патологическая кровопотеря ассоциирована с оперативным родоразрешением по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преждевременной плаценты. В большинстве случаев роды протекали без осложнений. У всех доношенных новорожденных оценка по шкале Апгар составила 8–10 баллов, отсутствовали случаи внутриутробной гибели плода.

Таким образом, анализ акушерских и перинатальных исходов у вакцинированных женщин не выявил значимых отклонений от среднестатистических

популяционных показателей. Полученные результаты демонстрируют, что вакцинация в предгравидарный период и во время беременности является эффективным и безопасным методом профилактики НКИ.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0811-vaccine-safe-pregnant.html> (accessed 10.03.22).
2. Аглиуллина С.Т., Еремеева Ж.Г., Королева Т.Н. и др. Отношение беременных женщин к иммунопрофилактике инфекционных заболеваний // Вятский медицинский вестник. 2021. № 4 (72). С. 47–51. [Agliullina S.T., Eremeeva Zh.G., Koroleva T.N. et al. Attitude of pregnant women to preventive immunization against infectious diseases. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2021; 4 (72): 47–51. (In Russ.)] DOI 10.24412/2220-7880-2021-4-47-51.
3. Беженарь В.Ф. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у беременных, рожениц и родильниц. [Bezhenar' V.F. Koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) u beremennykh, rozhenits i rodil'nits. (In Russ.)] Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-с-ovid-19-у-беременных-рожениц-и-родильниц-2020/16531>. Ссылка активна на 10.03.2021.
4. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции». (4-е издание, приняты 5 июля 2021 г.). Временные методические рекомендации МЗ Российской Федерации. [Organizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii. (4th ed., ad. on July 5, 2021). Methodical recommendations. (In Russ.)]
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информационное письмо министерства здравоохранения Оренбургской области «О проведении вакцинации во время беременности против COVID-19 в Оренбургской области» от 29.11.2021 г. С. 3. [Information letter of the Ministry of Health of the Orenburg region «O provedenii vaktsinatsii vo vremya beremennosti protiv COVID-19 v Orenburgskoi oblasti» dated 11/29/2021. P. 3. (In Russ.)]
6. Логунов Д.Ю., Должикова И.В., Зубкова О.В. и др. Безопасность и иммуногенность гетерологичной первичной вакцины против COVID-19 на основе векторов rAd26 и rAd5 в двух составах: два открытых нерандомизированных исследования 1/2 фазы из России // Ланцет. 2020. № 396 (10255). С. 887–897. [Logunov D.Yu., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V. et al. Safety and immunogenicity of a heterologous primary vaccine against COVID-19 based on rAd26 and rAd5 vectors in two formulations: two open non-randomized 1/2 phase studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396 (10255): 887–897. (In Russ.)] DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
7. Tom T. Shimabukuro, Shin Y. Kim, Tanya R. Myers and other. Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 2273–2282. DOI: 10.1056 / NEJMoa2104983.
8. Gray K.J., Bordt E.A., Atyeo C. et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 225: 303. e1-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>.

## МЕТА-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЪЮВАНТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

<sup>1</sup>Мазин П.В., <sup>2</sup>Хафизьянова Р.Ф., <sup>1</sup>Мазин В.П., <sup>1</sup>Краснова В.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: Ang-car-sur-maz@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: rofija\_kh@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – серьезный кардиологический синдром с тяжелыми экономическими и социальными последствиями. Фосфокреатин (ФКР) длительное время используется для лечения заболеваний сердца, и его эффективность доказана во многих научных исследованиях. Цель: мета-анализ сравнительных рандомизированных клинических исследований адъювантного (добавочного к основной терапии) использования ФКР в лечении ХСН. Были отобраны 8 сравнительных рандомизированных исследований, опубликованных с 1990 по 2010-й годы. Оценка проводилась по 3 конечным точкам: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и клиническая эффективность лечения. Мета-анализ осуществлялся с помощью приложения Review Manager (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Анализ снижения BNP показал статистически значимое преимущество применения ФКР (-34,54;  $p = 0,005$  с границами 95% ДИ [-58,66; -10,42], не пересекающими линию нулевого эффекта). Анализ разниц как простой (гетерогенность  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,00001$ ), так и стандартизованной средней ( $I^2 = 84\%$ ;  $p = 0,004$ ) продемонстрировал статистически значимое большее значение ФВЛЖ в группах ФКР. Отношение шансов (ОШ) положительного исхода лечения после курса ФКР оказалось выше в 2,5 раза, чем после стандартной терапии. Отношение рисков (ОР) негативного исхода ( $I^2 = 70\%$ ;  $p = 0,01$ ) в группах ФКР был ниже, чем в контрольных группах, разность рисков (РР) в пользу ФКР составила около 25%. Эффективность стандартной терапии ХСН с точки зрения динамики показателей ФВЛЖ и BNP возрастает на фоне адъювантного использования ФКР. Также ФКР может улучшать шансы положительного клинического исхода лечения. Для подтверждения ресурсосберегающих свойств ФКР необходимо проведение масштабных фармако-экономических исследований и анализа полезности затрат.

Ключевые слова: фосфокреатин, Неотон, хроническая сердечная недостаточность, адъювантная фармакотерапия, мета-анализ, сердечно-сосудистые заболевания.

## META-ANALYSIS OF ADJUVANT PHOSPHOCREATINE EFFICACY IN TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE

<sup>1</sup>Mazin P.V., <sup>2</sup>Khafizyanova R.F., <sup>1</sup>Mazin V.P., <sup>1</sup>Krasnova V.V.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: Ang-car-sur-maz@mail.ru

<sup>2</sup>Kazan State Medical University» Kazan, Russia (420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: rofija\_kh@mail.ru

Congestive heart failure (CHF) is a serious heart disease with hard social and economic consequences. Phosphocreatine (PCr) has been used for treatment of cardiac diseases for a long time. Many published evidences of PCr efficacy exist. The aim of the research is meta-analysis of randomized comparative clinical trials about adjuvant (additional to the main therapy) PCr use in treatment of CHF. 8 controlled randomized trials performed in 190–2010 have been selected. Left ventricular ejection fraction (LVEF); brain natriuretic peptide (BNP) level; clinical treatment outcome have been estimated. Meta-analysis was fulfilled using Review Manager (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). RESULTS. BNP end-point meta-analysis discovered significant advantage of PCr (-34,54;  $p = 0,005$  with 95% CI [-58,66; -10,42] borders not crossing the zero effect axis). Both, mean difference (heterogeneity  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,00001$ ) and standardized mean difference ( $I^2 = 84\%$ ;  $p = 0,004$ ) analyses showed significantly better LVEF in PCr-groups. Positive outcome OR after PCr treatment was 2,5 times better than in the groups receiving main therapy. Negative outcome RR in PCr groups was less than in controls ( $I^2 = 70\%$ ;  $p = 0,01$ ), wherein the risk difference in favor of the PCr was approximately 25%. Efficacy of the main CHF therapy is higher with adjuvant PCr treatment. Also PCr probably improves chances of treatment positive outcomes. Pharmacoeconomic and utility analyses must be done to confirm cost saving effects of PCr.

Keywords: phosphocreatine, Neoton, congestive heart failure, adjuvant pharmacotherapy, meta-analysis, cardiovascular diseases.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания значительно увеличивают смертность населения и причиняют социально-экономические потери, остаются серьезной проблемой для систем здравоохранения во всех странах. Большинство заболеваний сердца, как правило, трансформируются в финале в хроническую сердечную недостаточность (ХСН), которая приводит к неблагоприятным исходам, инвалидизации и большим ресурсным издержкам в связи с повторными госпитализациями из-за ее декомпенсации [1–3]. Лечение ХСН до сих пор сопряжено с плохим прогнозом, несмотря на инновационные лекарственные препараты и современные диагностические методы ведения больных. Именно поэтому так актуально в наши дни продолжать поиск новых и социально доступных препаратов для медикаментозной терапии ХСН. Одно из существующих лекарственных средств – фосфокреатин (ФКР) – имеет хорошо изученные фармакологические свойства и долгую историю применения для лечения кардиологических заболеваний [2]. Проведено большое количество исследований ФКР среди различных категорий пациентов кардиологического профиля – перенесших инфаркт миокарда (ИМ), периперационные осложнения при кардиохирургических вмешательствах и имеющих нарушения ритма сердца [2], но, к сожалению, соответствие доказательной базы ФКР все более строгим требованиям современной доказательной медицины не бесспорно. Большинство клинических исследований эффективности ФКР при ИМ и ХСН проводились еще в прошлом веке, они отличаются малочисленностью групп сравнения, устаревшими конечными точками и не являются многоцентровыми [1, 4–7].

Одной из серьезных и успешных попыток компенсации недостатков доказательной базы использования ФКР при заболеваниях сердца послужил мета-анализ Landoni G. et al., 2016, в который было включено 41 исследование с участием 5069 пациентов [2]. Авторы данной работы постарались придать ей исчерпывающий характер и обеспечить максимальную возможную статистическую мощность, но публикационное представление большинства форрест-плотов (графических представлений результатов мета-анализа) не предусматривало разделение по нозологическим единицам [2]. Отдельная от аортокоронарного шунтирования (АКШ) статистика эффективности ФКР при ИМ и ХСН в мета-анализе Landoni G. et al., 2016, не приводилась, и на сегодняшний день этот недостаток до сих пор не устранен [2].

В то же время существуют серьезные и убедительные биомедицинские, биохимические и патофизиологические основания считать ФКР надежным и эффективным средством лечения ХСН [8–10]. В течение последних нескольких десятилетий в научной литературе обсуждались многочисленные механизмы действия ФКР на здоровые, ишемизированные или иным образом поврежденные кардиомиоциты [8–10]. ФКР стабилизирует сарколемму, взаимодействуя с фосфолипидной мембраной, тормозит накопление лизофосфолипидов, деградацию аденин нуклеотидов (реакция 5'-нуклеотидазы в сарколемме) и локально – АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Известны антиперекисный эффект ФКР, участие ФКР в активации ключевых ферментов синтеза нуклеотидов, сохранении внутриклеточного пула высокоэнергетических фосфатов [8–10]. ФКР является важным

участником внутриклеточного переноса энергии от митохондрий к ионным каналам, миофибриллам и другим функциональным участкам клетки, зависимым от «фосфокреатинового челнока». Все эти механизмы определяют ФКР как кардиопротектор, антиаритмический и антиишемический агент. Более того, ФКР улучшает сократительную способность, электрофизиологические свойства кардиомиоцитов, поддерживает их жизнеспособность, оказывает другие кардиопротективные эффекты [8–10].

Исходя из упомянутых фундаментальных аспектов фармакологии ФКР, было предпринято много успешных исследований эффективности этого препарата [2]. Однако стандарты доказательной медицины становятся все строже, и для ФКР требуются более весомые свидетельства его преимуществ. В частности, достигнутые клинические эффекты ФКР должны иметь привязку к конкретным нозологиям, чтобы послужить надежным подспорьем для формулировки показаний и дополнения клинических рекомендаций. Поскольку ХСН является одним из наиболее серьезных кардиологических заболеваний, глубокая статистическая доработка существующих массивов клинических данных об адьювантном применении ФКР в лечении ХСН является важной и актуальной проблемой современной кардиологии.

Цель: оценить эффективность применения ФКР при лечении ХСН путем проведения множественного мета-анализа конечных точек массива показателей, отражающих результаты рандомизированных сравнительных клинических исследований адьювантного (добавочного к основной/стандартной терапии) применения ФКР, назначаемого инъекционно или перорально.

## Материал и методы

Массив данных был сформирован из материалов, полученных при анализе научных публикаций, доступных в научно-медицинских электронных базах данных (PubMed, Medline, eLibrary) и обнаруженных с использованием ключевых слов phosphocreatine, Neoton congestive heart failure. Более 250 статей соответствовали критериям поиска. Все публикации оценивались на соответствие следующим критериям:

1. Результаты исследований эффективности ФКР и стандартного лечения (с добавлением плацебо либо только с препаратами, входящими в стандартную терапию ХСН согласно актуальным на момент исследования рекомендациям) у больных ХСН любой этиологии, в том числе имеющих серьезные сопутствующие заболевания. Пациентам экспериментальных групп ФКР назначался дополнительно к базисной терапии СН, пациентам контрольных групп – только базисная терапия СН либо плацебо + базисная терапия.

2. Оценка эффективности применения ФКР была проведена по следующим показателям (конечным точкам), достигнутым к концу периода лечения:
  - содержание мозгового натрийуретического пептида – англ. brain natriuretic peptide (BNP) в крови;
  - фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
  - целевые клинические характеристики исходов лечения, которые характеризовались лечащими врачами по дихотомическому принципу либо как «хорошие» (удовлетворительные), либо как «неудовлетворительные» (плохие, нулевая эффективность).

3. Исследование должно было носить сравнительный характер (статистическое сопоставление 2 и более групп пациентов, хотя бы одна из которых получала ФКР перорально либо инъекционно) и быть рандомизированным.

После тщательной проверки на соответствие перечисленным критериям было отобрано 8 опубликованных исследований для дальнейшей обработки [1, 3, 4–7, 11, 12]. Мета-анализ был возможен с достаточной статистической достоверностью, успешной отработкой трех форрест-плотов по конечным точкам и включал оценку гетерогенности результатов исследований, получение обобщенной точечной величины эффекта с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) [13–17]. BNP и ФВЛЖ были приведены в непрерывных величинах, поэтому выполнялся мета-анализ по разнице средних [13–15]. Клинические исходы лечения (хорошие/неудовлетворительные) были представлены в дискретных величинах с высокой гетерогенностью, в связи с чем для этого показателя уместным оказался мета-анализ бинарных данных с моделью случайных эффектов Mantel-Haenszel [13–15]. В целом мета-анализ был выполнен с помощью программного пакета Review Manager (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

Режим назначений ФКР в анализируемых исследованиях не был одинаковым. В 7 исследованиях препарат вводили внутривенно курсовыми дозами 28–144 г в течение 3–21 дней [1, 3, 4, 5, 7, 11, 12]. Суточные дозы при внутривенном введении варьировали от 2 г (длительные курсы) до 30 г (короткие курсы лечения). Только в одном исследовании [6] ФКР назначали перорально по 500 мг два раза в сутки в течение 3 месяцев.

Кроме разброса доз и сроков лечения, небольшого количества подходящих по критериям статей, малых групп сравнения, в отобранных исследованиях имелись факторы смещения, наиболее важными из которых были следующие. Во-первых, значительно варьировало время опубликования результатов, составляя 20 лет. Самая ранняя из вошедших в мета-анализ работ была опубликована в 1990 г. [6], а самая последняя – в 2010 г. [12]. Такая историческая амплитуда может быть серьезным фактором, влияющим на оценку ФВЛЖ, поскольку этот показатель фиксируется с помощью УЗИ-сканеров. Между тем

эхокардиография в 1990 году была методологически значительно менее совершенна, чем в 2010 г., из-за серьезного технологического прогресса оборудования. Во-вторых, величины конечных точек BNP и ФВЛЖ использовались для мета-анализа безотносительно к начальным цифрам во всех группах сравнения для всех публикаций.

Дополнительные факторы смещения имел мета-анализ клинических исходов лечения, поскольку два включенных в него исследования были смоделированы для оценки эффективности ФКР при нестабильной стенокардии и ИМ [5, 7]. Оба состояния являются формами ишемической болезни сердца, которая известна как одна из основных причин ХСН. Однако именно клиническая подтвержденность диагноза ХСН у всех включенных в исследования [5, 7] пациентов оказалась не вполне ясной для обеих работ. Так что нельзя исключить, что многие участники, включенные в эти работы [5, 7], в самом начале исследований не имели клинически значимой ХСН.

### Результаты исследования

Свод данных по вошедшим в мета-анализ исследованиям приведен в таблице 1. В частности, по таблице 1 можно оценить динамику показателей до начала лечения и по его окончании.

Содержание BNP в крови является чувствительным и специфичным биомаркером перегрузки миокарда. Уменьшение этого показателя часто используют для оценки успешности лечения ХСН. На основании трех относительно свежих исследований [3, 11, 12], которые использовали BNP в качестве конечной точки и включали суммарно 164 пациента с ХСН, удалось составить малый по количеству статей, но статистически достоверный форрест-плот. На рис. 1 приведен анализ разницы простых средних на основании 3 публикаций по биомаркеру BNP крови у пациентов с ХСН. Во всех приведенных статьях [3, 11, 12] данные объективно свидетельствуют о том, что содержание BNP в крови к концу лечения было меньше в группах больных, получавших терапию ФКР. Обобщенный результат мета-анализа показал статистически значимое преимущество ФКР по этому показателю (-34,54;  $p = 0,005$  с границами 95% ДИ [-58,66; -10,42], значительно отстоящими от оси нулевого эффекта без ее пересечения). Однако гетерогенность оказалась довольно высокой ( $I^2 = 75\%$ ).

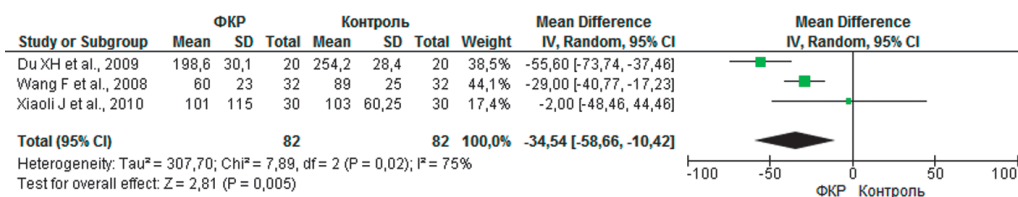


Рис. 1. Уровни BNP крови после применения ФКР у больных ХСН. Разница простых средних, модель случайных эффектов, для экспериментальной группы (ФКР) и группы стандартной терапии (контроль). Приведены средние величины для каждого исследования, а также обобщенный результат с 95% доверительным интервалом (CI)

Одной из самых популярных конечных точек эффективности лечения сердечной недостаточности, в том числе и с применением ФКР, является величина ФВЛЖ, и 6 статей были признаны подходящими для мета-анализа этого показателя, поскольку удовлетворили приведенным выше критериям [1, 3, 4, 6, 11, 12]. Этот параметр отражает функциональное улучшение

систолической функции миокарда на фоне лечения, если его значения увеличиваются, т.е. более высокие показатели ФВЛЖ отражают усиление сократительной способности сердечной мышцы. Мета-анализ был статистически достоверным по тестам разницы простой и стандартизованной средней (рис. 2). Оба теста обнаружили лучшие значения ФВЛЖ в груп-



Таблица

## Свод исследований, на основании которых выполнен мета-анализ эффективности ФКР при лечении ХСН

Исследование	Доза ФКР	группа	№ (кол-во больных)	ФВ, %						BNP			Эффект лечения						
				До лечения		После лечения		До лечения		После лечения		Хорошая		Неудовл.					
				Пкз	±SME	Пкз	±SME	Пкз	±SME	Пкз	±SME	Позитивн.	Удовл.	Малый	Ноль				
Andreev N.A. et al., 1992 [1]	8 г в день через вв инфузию, до курсовой дозы 168 г (3 недели)	Фкр	25	4	30	3,4													
		Дигоксин + Фкр	27	2	31	3													
		Дигоксин	15	2,1	27,6	2,5													
Maggi G.C. et al., 1990 [6]	500 мг два раза в день per os на 3 месяца	Фкр	30	2,74 (SD)	47,36 (SD)	2,74 (SD)													
		Плацебо	30	38,9	40,27	p<0,05													
		Фкр	20	45	9 (SD)	51	9	571,8 (SD)	36,2 (SD)	198,6	30,1								
Du X.H. et al., 2009 [11]	3 г вв в сутки в течение 8 недель	Плацебо	20	43	9	47	10	561,5	39,6	254,2	28,4								
		Фкр	28																
		Плацебо	64																
Golikov A.P., Riabinin V.A., 1993 [8]	30 г сутки вв в течение 3 дней	Фкр	28																
		Плацебо	64																
		Фкр	96																
Golikov A.P., Riabinin V.A., 1993 [5]	70 г вв 1 сутки, по 36 г вв 2-е и 3-е сутки	Плацебо	398																
		Плацебо	97																
		ФКР	89																
Reimers B. et al., 1994 [7]	12 г первый день, по 8 г вв след. 5 дней	Фкр	32	36,2 (SD)	45,8 (SD)	5,72 (SD)	5,45 (SD)	786	289	60	23	11	19						
		Контроль	32	35,5	39,1	5,39	782	293	89	25	5	18							
		ФКР	6	48	12	53	12												
Wang F., Zheng X., 2008 [3]	2 г вв в сутки 14 дней	Контроль	6	50	12	48	10												
		Контроль	30	45	5	53	5	608	112	103	11								
		ФКР	30	52	10	60	9	643	131	101	21								
Ferraro S. et al., 1996 [4]	6 г вв в сутки 4 дня	Фкр	32	35,5	39,1	5,39	782	293	89	25	5	18							
		Контроль	6	48	12	53	12												
		ФКР	6	50	12	48	10												
Xiaoli J. et al., 2010 [12]	2 г вв в сутки 14 дней	Контроль	30	45	5	53	5	608	112	103	11								
		Контроль	30	52	10	60	9	643	131	101	21								
		ФКР	30	52	10	60	9	643	131	101	21								

Примечание: ФКР – фосфокреатин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса (левого желудочка); SME – стандартная ошибка средней; SD – среднеквадратическое отклонение.

пах больных, получавших адьювантную терапию ФКР. Гетерогенность была высокой в форрест-плоте разницы стандартизованной средней, напротив, для

теста разницы простой средней гетерогенность оказалась низкой.

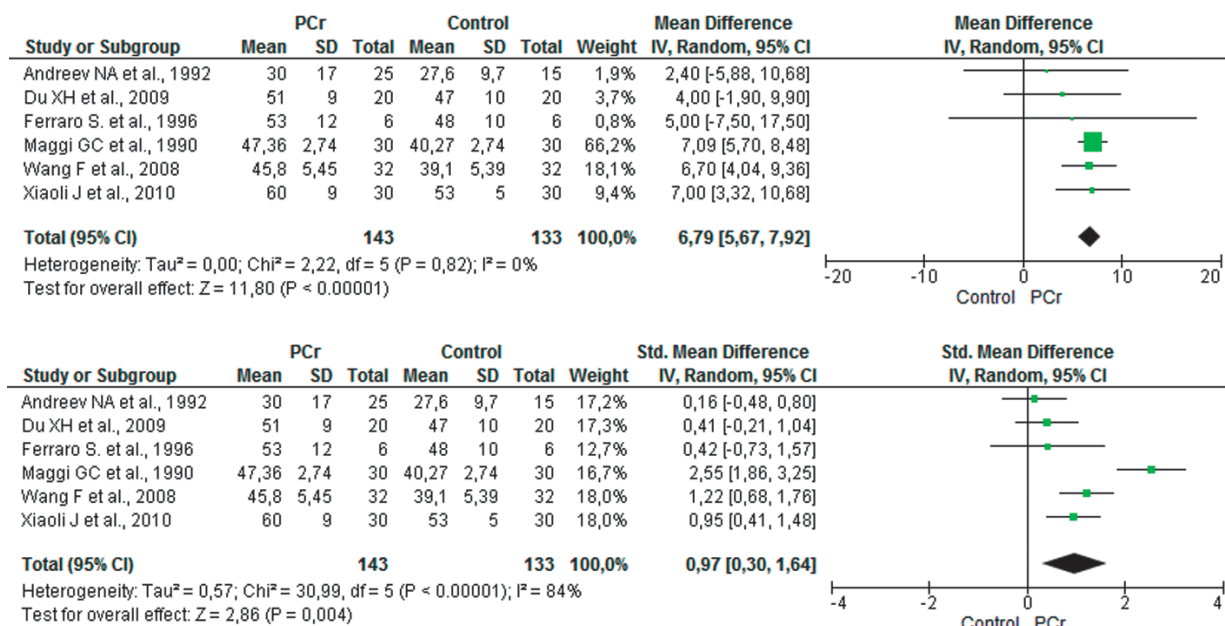
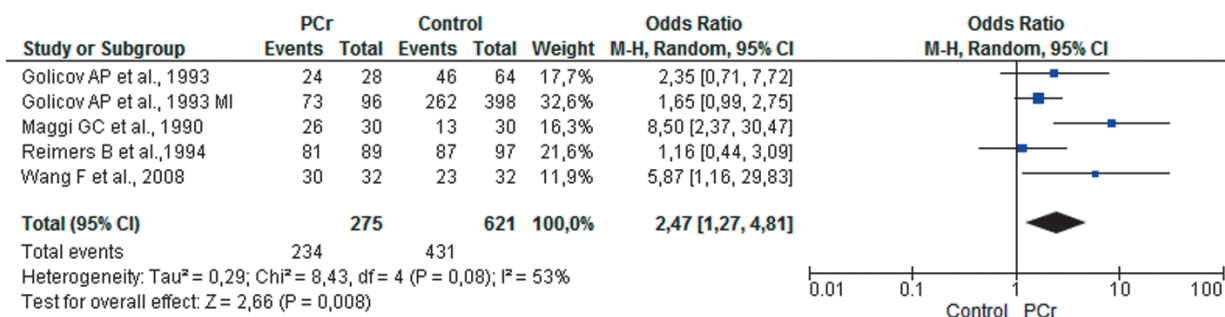


Рис. 2. ФВЛЖ после лечения ФКР у больных с ХСН. Разница простых средних (верхний график) и разницы стандартизованных средних (нижний график), модель случайных эффектов для групп больных с назначением фосфокреатина (PCr) и групп стандартного лечения (control). Приведены средние величины для каждого исследования, а также обобщенный результат с 95% доверительным интервалом (CI)

При статистической обработке конечной точки оценки клинического исхода была выявлена проблема методологической неодинаковости фиксации этого показателя в 4 исследованиях [3, 5–7], на основании которых выполнялся мета-анализ. Сам по себе это интегральный клинический и в то же время во многом субъективный показатель. В публикации Maggi G.C. et al., 1990 [6], приведены 4 градации оценки эффекта предпринятой терапии ХСН: «хороший», «умеренный», «недостаточный» и «нулевой». В работе Golisov A.P. et al., 1993 [5], приходилось оценивать результативность лечения также и у пациентов после острого ИМ. Если градации «недостаточный» и «нулевой» у Golisov A.P. et al. (1993) [5] сохранились, то градации «хороший» и «умеренный эффект лечения» данные авторы объединили в такой исход, как «стабилизация». Поскольку в остальных двух публикациях клинические результаты лечения оценивались лишь в двух градациях («хорошие» и «неудовлетворительные»), таким же образом все многообразие вариантов исходов в статьях G.C. Maggi et al., 1990 [6], и A.P. Golisov et al., 1993 [5], путем арифмети-

ческого сложения свели к этим двум градациям. Это сделало возможным мета-анализ по бинарным данным с оценкой отношения шансов позитивного исхода (ОШ), оценкой рисков негативного исхода (в виде отношения рисков, ОР) и с оценкой разницы рисков негативного исхода между группами ФКР и группами стандартной терапии. В связи с выраженной гетерогенностью массивов как положительного, так и неблагоприятного исходов лечения, во всех статистических тестах использовалась модель случайных, а не фиксированных эффектов.

Особенностью публикации Golisov A.P. et al., (1993) [5], являлось то, что в одной этой статье одновременно были доложены результаты сразу двух независимых рандомизированных исследований. Одно из них было посвящено практике ведения больных с нестабильной стенокардией (28 человек в группе с ФКР и 64 – в группе без ФКР). Второе было нацелено на ведение острого ИМ с более многочисленными группами ФКР и контроля. Поэтому мета-анализ (рис. 3) содержит две строки-позиции из одного библиографического источника [5].



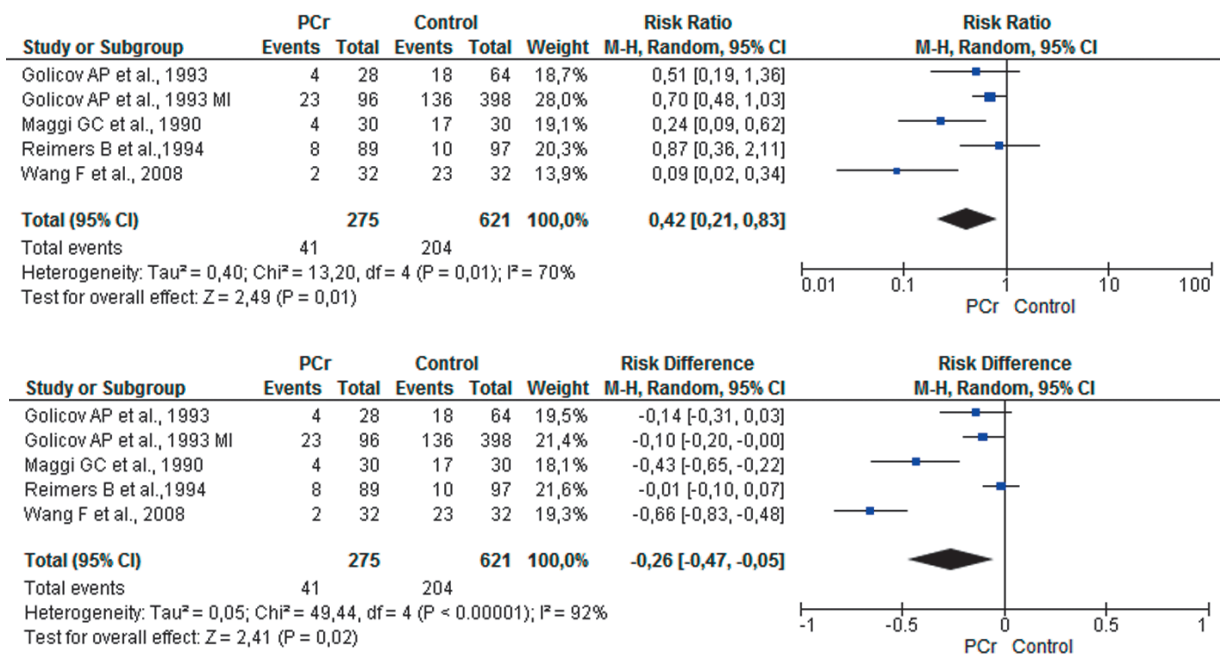


Рис. 3. Верхний график – ОШ положительного клинического исхода у больных, принимавших фосфокреатин (PCr) и стандартную терапию (control), модель случайных эффектов. Средний график – ОР неблагоприятных клинических исходов у больных, принимавших фосфокреатин (PCr) и стандартную терапию (control), модель случайных эффектов. Нижний график – разница рисков (RD) у больных, принимавших фосфокреатин (PCr) и стандартную терапию (control), модель случайных эффектов.

Как видно на рис. 3, при комплексном лечении пациентов с включением ФКР шансы положительного исхода почти в 2,5 раза выше, чем при терапии, не включающей этот препарат [3, 5–7]. Данный результат является статистически значимым, поскольку ДИ [1,27; 4,81] интегральной оценки не пересекает ось «1», а  $p = 0,008$ . Что касается отношения рисков негативного клинического исхода лечения, то, как следует из рис. 3, в группе ФКР этот показатель статистически значимо ниже (гетерогенность  $I^2 = 70\%$ ;  $p = 0,01$ ), причем разница рисков в пользу ФКР составляет приблизительно 25% [3, 5–7].

Для массива данных о клинических исходах лечения имеет место публикационное смещение (рис. 4), связанное с тем, что более высокие значения отношения шансов достигаются с меньшей точностью (большим диапазоном 95% ДИ). Это происходило в малых клинических исследованиях с более высокой гетерогенностью и более оптимистичной оценкой эффекта по сравнению с предполагаемым истинным значением (вертикальная пунктирная линия). В позитивной части графика (рис. 4) преобладают малые исследования (с высоким значением стандартной ошибки, SE). Следовательно, можно предположить, что асимметрия подобного рода обусловлена систематической ошибкой низкого методологического качества выполнения малых исследований, когда получаемый в них результат настолько существенно расходится с истинной величиной эффекта воздействия (как в большую, так и в меньшую сторону, учитывая логарифмическую шкалу), что это видно на воронкообразной диаграмме (рис. 4).

### Обсуждение

Сама по себе методика мета-анализа не является безупречной и имеет ряд методологических ограничений [14], в дополнение к которым следует

подчеркнуть еще несколько ограничивающих моментов, свойственных именно представляемому систематическому исследованию эффективности ФКР при ХСН. Кроме большого разброса использованных дозировок и режимов введения ФКР, фактором значительной гетерогенности послужил большой разрыв во времени проведения исследований (20 лет), поскольку это внесло моменты исторических и технологических различий в методиках фиксации конечных точек. Особенно ощутимо это для определяемого эхографически показателя ФВЛЖ. В большинстве исследований не проводилась статистика относительно выраженности (функциональных классов) ХСН у больных, вошедших в наблюдаемые группы. В двух работах, к тому же, не были детализированы аспекты подтвержденности диагноза ХСН на фоне развившегося ИМ в самом начале исследования [5, 7]. Предпринятая методика мета-анализа не позволила проработать динамику изменений показателей интереса от начала лечения к моменту его окончания. Доступной оказалась только статистика сопоставлений по всем трем конечным точкам в момент окончания курса ФКР [13]. Наконец, имело место публикационное смещение (рис. 4).

Наиболее убедительные форрест-плоты ФВЛЖ с демонстрацией значительного превосходства в эффективности лечения для ФКР-групп пациентов имели высокую статистическую достоверность в тестах разницы как простой, так и стандартизованной средних и могут считаться основным доказательством высокого адьювантного потенциала ФКР для лечения ХСН. Хотя дизайн этого мета-анализа похож на ранее выполненное исследование Landoni G. et al. (2016) [2] и доказывает хорошую воспроизводимость разработки данного коллектива авторов, ряд инновационных особенностей дизайна делает вновь составленные форрест-плоты (рис. 2) достойными от-

дельного обсуждения. Во-первых, в приведенные на рис. 2 тесты мета-анализа было включено меньшее количество статей, в сравнении с предшествующим мета-анализом Landoni G. et al. (2016) [2], который содержал большое количество работ, посвященных лечению ИМ с помощью ФКР, а также одну публи-

кацию Khariy K.K. et al. (2012) [18] о послеоперационном использовании ФКР в кардиохирургии. Таким образом, мета-анализ Landoni G. et al. (2016) не был стратифицирован по диагнозам, и мы исправили эту неопределенность.

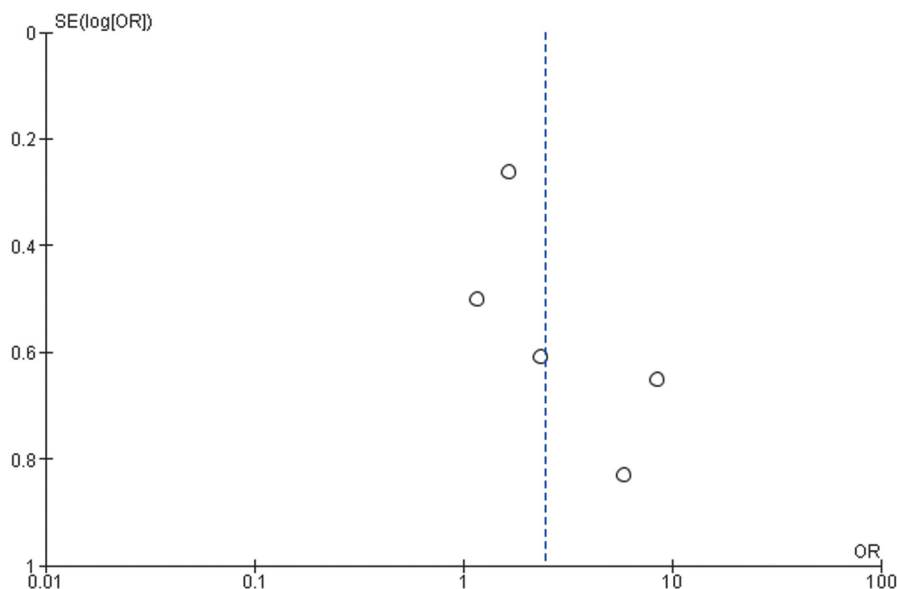


Рис. 4. Публикационное смещение при мета-анализе публикаций со сведениями о клинических оценках результатов лечения. Пунктирная вертикаль отражает предполагаемое истинное значение эффекта

Во-вторых, в обновленную версию мета-анализа ФВЛЖ (рис. 2) включена небольшая и старая статья Ferraro S. et al. (1996) со всего лишь шестью участниками в каждой из групп [4]. В оригинальной работе Landoni G. et al. (2016) это исследование отсутствовало [2].

Наконец, в-третьих, представленный в настоящей статье инновационный мета-анализ по ФВЛЖ на фоне лечения ФКР у больных с ХСН оперировал в расчетах стандартным отклонением в двух исследованиях [1, 6]. При осуществлении же расчетов в оригинальном мета-анализе Landoni G. et al. (2016) по конечной точке ФВЛЖ, по всей видимости, не удалось выполнить перерасчет стандартной ошибки среднего в стандартное отклонение перед окончанием математической обработки статей [1, 2, 6]. Таким образом, можно ожидать, что повторно выполненный мета-анализ по конечной точке ФВЛЖ после лечения пациентов с ХСН отличается меньшим смещением, чем предыдущие разработки того же типа.

Достоверные обобщенные результаты малого мета-анализа по содержанию ВНР в крови для оценки эффективности ФКР при лечении ХСН (рис. 1) объективно и независимо подтверждают итоги выше обсуждавшихся форрест-плотов по ФВЛЖ. Действительно, имеются веские патофизиологические предпосылки для взаимосвязи между уменьшением значений ВНР и увеличением ФВЛЖ на фоне успешной медикаментозной поддержки при дисфункции миокарда. Все приведенные на рис. 1, 2 форрест-плоты эмпирически подтверждают данную теоретическую предпосылку и служат значительным доказательством эффективности ФКР при лечении ХСН.

Что касается мета-анализа клинических исходов в части ОШ положительно исхода и ОР неблагоприятного исхода, то этот мета-анализ оказался

менее убедительным из-за низкой нозологической однородности и публикационного смещения. Тем не менее это серьезный результат и весомая предпосылка для дальнейшего изучения ресурсосберегающих свойств ФКР и его фармакоэкономических качеств при лечении кардиологических заболеваний.

### Заключение

Адьювантное лечение ХСН с помощью фосфокреатина увеличивает эффективность стандартной терапии и может улучшать шансы положительного исхода лечения. Анализ «затраты – эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ «затраты – полезность», другие фармакоэкономические исследования должны быть проведены для подтверждения ресурсосберегающих свойств фосфокреатина при лечении сердечных заболеваний.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Литература/References

1. Andreev N.A., Andreeva T.N., Bichkov I.V. Effect of creatine phosphate in congestive heart failure. *Curr. Ther. Res.* 1992; 51: 649–60.
2. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016. Oct; 23 (4): 637–46.
3. Wang F., Zheng X. The Influences of Creatine Phosphate Sodium on the Left Ventricular Functions and

Plasma Brain Natriuretic Peptide of Heart Failure Patients. *CPVD*, August 2008, Vol 16; 8: 29–31.

4. Ferraro S., Codella C., Palumbo F., Desiderio A. et al. Hemodynamic effects of Creatine Phosphate in patients with congestive heart failure; a double-blind comparison trial versus placebo. *Clin. Cardiol.* 19, 1996: 699–703.

5. Golikov A.P., Ryabinin V.A. Neoton in the treatment of myocardial infarct and unstable stenocardia. *Kardiologiya*. 1993; 33:15–7, 3–4.

6. Maggi G.C., Lomanto B., Mazzola C. Double-blind multicenter clinical trial on the efficacy of phosphocreatinine vs L-carnitine and placebo in a group of patients affected by heart disease [Studio clinico in doppio cieco multicentrico sull'efficacia di fosfocreatinina vs L-carnitinae placebo in un gruppo di cardiopatici]. *Acta. Toxicol. Ther.* 1990; 11: 173–84.

7. Reimers B., Maddalena F., Cacciavilani L., Resta M., Marzari A., Dalla Volta S. La fosfocreatina nell'infarto miocardico acuto: studio randomizzato multicentrico. *Il Cuore* 1994; 11: 345–54.

8. Lygate C.A., Fischer A., Sebag-Montefiore L., Wallis J., ten Hove M., Neubauer S. The creatine kinase energy transport system in the failing mouse heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 42: 1129–36.

9. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012; 29: 99–123.

10. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.*, 2000; 80: 1107–213.

11. Du X.H., Liang F.Y., Zhao X.W. Effects of phosphocreatine on plasma brain natriuretic peptide level in elderly patients with chronic congestive heart failure. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao* 2009; 29: 154–5.

12. Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L., Ming Y., Guangpeng Z., Wei D. et al. Effectiveness of creatine phosphate

on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chin. J. Diabetes Mellitus* 2010; 2: 325–8.

13. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, Москва, 2017. 28 с. [Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V., Nachatryan G.R. et al. Methodicheskie rekomendatsii po provedeniyu meta-analisa. *Center for Healthcare Quality Assessment and Control*. Moscow, 2017. (In Russ.)]

14. Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Принципы принятия решений о назначении лекарственных средств. Что еще надо знать при интерпретации результатов клинических исследований? // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15. № 4. С. 343–348. [Petrovskaya Yu.A., Ogorodova L.M., Petrovsky F.I. Decisionmaker tenets in drug administration: what else to know for clinical trials' results interpretation? *Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 343–348. (In Russ.)]

15. Тихова Г.П. Графический портрет результатов мета-анализа // Региональная анестезия и лечение острой боли. 2013. Том 7. № 2. С. 48–52. [Tikhova G.P. Graphical portrait of meta-analysis results. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2013;7 (2): 48–52. (In Russ.)]

16. Bucher H., Gordon H., Lauren E., Walter S. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50 (6): 683–91.

17. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015 Jan 1; 4 (1): 1.

18. Khapiy K.K., Filippovskaya Z.S., Khapiy I.K., Lopatin A.F. Evaluation of neoton efficacy in postoperative period. *Bull. Intensive Ther.* 2012; 4: 34–7.

616.37-002.2:616.341-008.87

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-99-103

## ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА ТОНКОЙ КИШКИ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Пестерева О.В., Симонова Ж.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Представлен обзор имеющихся в литературе данных о возможности взаимного влияния течения хронического панкреатита и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки. Рассмотрены основной состав нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ее функция и защитные факторы. Освещен вопрос о роли синдрома избыточного бактериального роста в развитии хронического панкреатита, определено наличие общности патогенетических механизмов у больных хроническим панкреатитом и СИБР тонкой кишки. Указана роль кишечной микробиоты при хроническом панкреатите и ее возможное влияние на развитие данной патологии. Представлены результаты исследований, отражающие влияние кишечной микробиоты на развитие заболеваний поджелудочной железы. Согласно имеющимся данным, в развитии СИБР тонкой кишки немаловажную роль играет нарушение защитных механизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом взаимосвязь между заболеванием поджелудочной железы и микробиотой кишечника определяется взаимодействием иммунной системы, провоспалительным статусом и дисбактериозом. Таким образом, не вызывает сомнения важность дальнейшего изучения проблемы сочетанного течения хронического панкреатита и синдрома избыточного бактериального роста. Анализ полученной информации может быть направлен на поиск предикторов развития осложнений заболеваний поджелудочной железы при сопутствующем синдроме избыточного бактериального роста.

Ключевые слова: хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки, кишечная микробиота.

## CHRONIC PANCREATITIS AND SMALL INTESTINE OVERGROWTH SYNDROME: IS THERE A RELATIONSHIP?

Pestereva O.V., Simonova Zh.G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: simonovakirov@rambler.ru

**An overview of the data available in the literature on the possibility of mutual influence of the course of chronic pancreatitis and the syndrome of excessive bacterial growth (SIBR) of the small intestine is presented. The main composition of the normal microbiota of the gastrointestinal tract (GIT), its function and protective factors were considered. The question of the role of excessive bacterial syndrome in the development of chronic pancreatitis was highlighted, the presence of a common pathogenetic mechanisms in patients with chronic pancreatitis and small intestine SIBR was determined. The role of intestinal microbiota in chronic pancreatitis and its possible influence on the development of this pathology are indicated. The results of studies reflecting the influence of the intestinal microbiota on the development of pancreatic diseases are presented. According to available data, a violation of the protective mechanisms of the gastrointestinal tract plays an important role in the development of small intestine SIBR. In this case, the relationship between pancreatic disease and the gut microbiota is determined by the interaction of the immune system, pro-inflammatory status and dysbiosis. Thus, there is no doubt the importance of further studying the problem of the combined course of chronic pancreatitis and overgrowth syndrome. Analysis of the obtained information can be aimed at searching for predictors of the development of complications of pancreatic diseases in the concomitant syndrome of excessive bacterial growth.**

Keywords: chronic pancreatitis, syndrome of the small intestine bacterial overgrowth, intestinal microbiota.

Среди патологий органов пищеварения хронический панкреатит (ХП) занимает одно из первых мест в общей структуре заболеваний. В то же время данная болезнь входит в ряд актуальных проблем современной медицины.

В научной литературе данное заболевание относится к длительно прогрессирующему с наличием воспаления паренхимы поджелудочной железы под действием множества этиологических факторов и постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью, а также развитием различной степени выраженности функциональной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), которая сохраняется в течение длительного времени и прогрессирует даже после прекращения действия этиотропных факторов. ХП определяется как неинфекционное воспалительное заболевание ПЖ, клинически проявляющееся болевым синдромом разной степени выраженности и сопровождающееся замещением паренхимы и протоков ПЖ соединительной тканью, что приводит к нарушению ее экзокринной и эндокринной функций. [1–4].

В результате хронической обструкции панкреатических протоков происходит препятствие поступлению панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Постепенно нарастающая экскреторная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является этиологическим фактором развития мальабсорбции, при которой ухудшаются переваривание и всасывание нутриентов. Одной из причин данного состояния является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [5].

Как известно, нормальная микрофлора человека отвечает за поддержание гомеостаза и правильного функционирования организма в целом. В широком понимании нормальная микрофлора человека (нормофлора, микробиота) – это «континуум микробиоценозов, занимающих значительные экологические сферы (биотопы) на коже и слизистых оболочках организма, активно взаимодействующих с внешней средой» [6, 7]. Нормативный документ «Российский отраслевой стандарт по дисбактериозу» определяет

нормальную микрофлору человека как «качественное и количественное соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека» [8, 9].

По последним научным данным, общее количество бактерий взрослого человека более чем в 10 раз превышает количество собственных клеток макроорганизма. Проведенное исследование американской Human Microbiome Project (HMP) и европейской Metagenomics of human intestinal tract (MetaHIT) популяции показало, что кишечная микрофлора у взрослых представлена преимущественно двумя разновидностями бактерий: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [10]. Согласно метаанализу структур микробных сообществ в микробиоме человека, «энтеротипы» – это «устойчивые среды на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, состоящие из ключевых родов бактерий [11] и не являющиеся популяционно- и континент-специфичными» [12]. В энтеротипе-1 доминируют представители рода *Bacteroides*, в энтеротипе-2 – *Prevotella*, в энтеротипе-3 – *Ruminococcus*.

В другом метагеномном исследовании кишечной микробиоты, проведенном в России, не было отмечено преобладания *Prevotella* или *Bacteroides*. В 50% случаев там преобладали *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes* и *Archaea* [13].

На поддержание видового и количественного состава микрофлоры оказывают влияние многочисленные защитные факторы микробиоты и организма хозяина: кислая желудочная среда, нормальная моторно-эвакуаторная функция ЖКТ, анатомические сфинктеры ЖКТ, постоянный уровень внутрипросветного pH в разных биотопах, состояние иммунной системы слизистых оболочек, бактерицидные вещества, вырабатываемые слизистыми оболочками (лизоцим, лактоферрин и др.), фагоцитарная активность макрофагов слизистой оболочки, секреторный IgA.

У половины всех пациентов с хроническим панкреатитом отмечается синдром избыточного бактериального роста (СИБР), что составляет 40–44,7% от общего числа больных ХП [5, 14]. По определению ряда авторов: «Синдром избыточного бактериального роста – это обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки свыше 105 м.к. (КОЕ)/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенных представителей микробиоты толстой кишки» [7, 15–17]. Патогенез СИБР отражает действие основных механизмов развития заболевания [15, 17]. Воздействие различных факторов, таких как гастрэктомия, длительный прием ингибиторов протонной помпы, наличие аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия и склеродермия, снижают защитный кислотный барьер микробиоты, в результате чего бактерии из ротовой полости и верхних отделов респираторного тракта колонизируют желудок и далее – тонкую кишку. При таких состояниях в первую очередь наступает гипо- или ахлоргидрия. Ухудшение «клиренса кишечника» обусловлено нарушением способности тонкой кишки элиминировать попавшие в нее патогенные или условно-патогенные микроорганизмы. Недостаточность илеоцекального клапана и наличие моторных нарушений толстой кишки способствуют ретроградной транслокации микрофлоры из толстой кишки в тонкую.

Сообщение поджелудочной железы с желудочно-кишечным трактом осуществляется через систему протоков поджелудочной железы, что обуславливает взаимосвязь собственной микрофлоры поджелудочной железы с микробиотой кишечника [18]. Защитные факторы, создающие барьер для бактериальной транслокации, – это плотные соединения эпителия протоков поджелудочной железы и секреция антимикробного пептида. При изменении соотношения факторов агрессии и защиты между кишечной микробиотой и панкреатическими барьерами происходит колонизация паренхимы поджелудочной железы условно-патогенной микрофлорой [19].

Система протоков поджелудочной железы является одним из путей проникновения микробиоты двенадцатиперстной кишки в ткань поджелудочной железы [20]. Другой способ проникновения микробов в поджелудочную железу осуществляется через дренаж брыжеечных вен и мезентериальную лимфатическую систему [21].

Помимо этого, на ткань поджелудочной железы оказывает влияние не только прямая бактериальная колонизация, но также имеется косвенное действие малых молекул и токсинов, полученных из нарушенной микробиоты кишечника [22].

В патогенезе развития ХП и сопутствующего СИБР играет роль недостаток ферментов поджелудочной железы, который способствует тому, что непереваренная пища остается в толстой кишке и создает благоприятную среду для избыточного бактериального роста [23]. Этиологическими факторами, открывающими патогенетический механизм развития заболеваний, являются нарушение полостного пищеварения на фоне дефицита панкреатического секрета и ферментов, а также несостоятельность сфинктера Одди, создающая условия для заброса со-

держимого двенадцатиперстной кишки в проток поджелудочной железы.

Микроорганизмы, колонизирующие при СИБР просвет тонкой кишки, приводят к деконъюгации желчных кислот. Уменьшение содержания конъюгированных желчных кислот обуславливает нарушение абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов и возникновение стеатореи. Бактерии тонкой кишки конкурентно потребляют витамин В<sub>12</sub> с последующим возникновением его дефицита в организме. Нарушение всасывания натрия в кишечнике, а также усиленная секреция хлоридов в толстой кишке, индуцируемая неконъюгированными желчными кислотами, усугубляют развитие диареи [24].

Нарушение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, а именно Т-лимфоцитов-хелперов, играет важную роль в развитии и течении ХП. Т-лимфоциты-хелперы продуцируют цитокины, которые отвечают за воспалительные, иммунные, пролиферативные процессы и формирование фиброза [25, 26]. Как правило, одной из причин нарушений иммунного ответа является СИБР, который дает основу для возникновения и прогрессирования воспаления при ХП [27]. Грамотрицательной флорой толстой кишки, главным образом кишечной палочкой, синтезируется специфический липополисахарид – эндотоксин, который оказывает прямое повреждающее действие на ацинарные клетки, усугубляет эндотоксемию, нарушает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, участвует в активации перекисного окисления липидов, процесса апоптоза, активирует звездчатые клетки, липоциты, фактор роста TGF β1.

Следовательно, изначально нарушенное полостное пищеварение при ХП способствует развитию СИБР, который, в свою очередь, запускает патогенетический механизм прогрессирования ХП и отягощает его клиническое течение. Существует ряд исследований, в которых отображено влияние кишечной микробиоты на развитие заболеваний ПЖ.

М.С. Pietzner с соавторами провели клиническое исследование, где было обнаружено, что на изменение микробиоты влияют антимикробные пептиды, вырабатываемые экзокринной частью поджелудочной железы. Данное утверждение было подтверждено образцами стула и крови 2226 исследуемых, которым проводилось определение фермента панкреатической эластазы, а также оценивались профили кишечной микробиоты и уровни метаболизма в плазме. Результаты исследования показали, что внешне-секреторная функция поджелудочной железы влияет на состав кишечной микробиоты и доступность метаболитов, полученных из микробиома. Существует взаимосвязь между заболеванием поджелудочной железы и СИБР путем взаимодействия иммунной системы, провоспалительным статусом и дисбактериозом [28].

Еще одно исследование, направленное на изучение микробиоты кишечника мышинной модели ХП, индуцированного церулеином, проведенное W. Chunhua с соавторами, подтвердило изменение бактериального разнообразия в сторону снижения уровня *Firmicutes* и увеличения уровня *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* [29]. Интересен тот факт, что в группе мышей с ХП, индуцированных церулеином, было обнаружено значительное снижение массы тела по сравнению с контрольной группой,

но не было выявлено корреляционной зависимости между изменениями микробиоты кишечника и изменениями массы тела. У больных с ХП также наблюдается увеличение числа факультативных патогенных организмов, таких как *Enterococcus*, *Streptococcus* и *Escherichia-Shigella* [30].

Среди пациентов с хроническим панкреатитом выявляется высокая распространенность дисбактериоза кишечной флоры и снижение разнообразия фекальной микробиоты. А именно, группа *Eubacterium rectale*, *Coprococcus*, *Sutterella* и группа *Eubacterium ruminantium* превалируют в фекальном микробиоме пациентов с ХП с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ), в то время как *Pseudomonas*, *Fusobacterium* и группа *Ruminococcus gnavus* являются доминирующими родами в фекальном микробиоме пациентов с хроническим панкреатитом без экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

*Bifidobacterium* и *Lachnoclostridium* демонстрируют положительную корреляцию с фекальной эластазой-1. В то же время отмечается нарушение микробиоты кишечника в сторону снижения уровня *Firmicutes* и *Actinobacteria* и увеличением типа *Proteobacteria* [31]. Более того, у пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ) была описана роль дисбактериоза, особенно в тех случаях, где не было ответа на фермент-заместительную терапию (PER<sub>r</sub>-терапию) [32]. С этой точки зрения, доступными средствами лечения дисбактериоза для пациентов с хроническим панкреатитом, которые не реагируют на стандартные методы лечения, могут быть пребиотики, пробиотики и симбиотики [33].

Клинические наблюдения, представленные случаями реальной клинической практики [34], актуализируют важность дальнейшего изучения поражений поджелудочной железы в призме многоуровневой системы, в том числе с учетом микробиоты тонкого кишечника.

## Заключение

Наличие взаимосвязи между поражением поджелудочной железы и СИБР тонкой кишки не вызывает сомнений. Таким образом, учитывая все изложенное, становится понятной важность дальнейшего изучения проблемы сочетанного течения хронического панкреатита и синдрома избыточного бактериального роста. Анализ полученной информации может быть направлен на поиск предикторов развития осложнений заболеваний поджелудочной железы при сопутствующем синдроме избыточного бактериального роста. Дальнейшее исследование кишечной микробиоты, направленное на поиск причин развития гастроэнтерологических заболеваний, представляет беспрецедентный интерес в целях улучшения качества и прогноза жизни, а также позволит скорректировать методы лечения пациентов с рассматриваемой синтропией, определить направления своевременной диагностики и разработать оптимальные схемы комплексной эффективной терапии.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература /References

1. Губергриц Н. Б., Христрич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь». 2000. [Gubergrits N.B., Khristich T.N. Klinicheskaya pankreatologiya. Donetsk: Lebed'; 2000. (In Russ.)]
2. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020; 80 (12): 1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>.
3. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит: учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР. 2005. [Kazulin A.N., Kucheryavyy Yu.A. Khronicheskii biliarnozavisimyy pankreatit: Study guide. Moscow: All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center; 2005. (In Russ.)]
4. Полунина Т.Е. Хронический панкреатит: внешне-секреторная недостаточность и ее коррекция // Лечащий врач. 2018. № 6. С. 71. [Polunina T.E. Chronic pancreatitis: exocrine insufficiency and its correction. *Lechaschi Vrach*. 2018; (6): 71. (In Russ.)]
5. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите // Русский медицинский журнал. 2009. № 5. С. 317–321. [Belousova E.A. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in chronic pancreatitis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009; 5: 317–321. (In Russ.)]
6. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. «Дисбактериоз кишечника»: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N., Ikonnikov N.S. «Disbakterioz kishechnika»: ponyatie, diagnosticheskie podkhody i puti korrektsii. Vozmozhnosti i preimushchestva biokhimicheskogo issledovaniya kala. Textbook for physicians. Moscow, 2004. (In Russ.)]
7. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8. [Belousova E.A. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine in the light of the general concept of gut dysbacteriosis. A look at the problem. *Farmateka*. 2009; 2: 8. (In Russ.)]
8. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.: Триада, 2007. [Bondarenko V.M. Rol' uslovno-patogennykh bakterii kishechnika v poliorgannoi patologii cheloveka. Moscow: Triada; 2007. (In Russ.)]
9. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК Scientific Press. 2003. [Bondarenko V.M., Gracheva N.M., Matsulevich T.V. Disbakteriozy kishechnika u vzroslykh. Moscow: Scientific Press; 2003. (In Russ.)]
10. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J. Intern. Med*. 2016; 208 (4): 339–349.
11. Koren O. et al. A Guide to Enterotypes across the Human Body: MetaAnalysis of Microbial Community Structures in Human Microbiome Datasets. *PLoS Comput. Biol.* Ed. Eisen J.A. Public Library of Science. 2013; 9 (1): 1002863.
12. Arumugam M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473 (7346): 174–180.
13. Tyakht A.V. et al. Human gut microbiota community structures in in Russia. *Nat. Commun.* Nature Publishing Group urban and rural populations. 2013; 4: 2469.
14. Денисенко Т.Л., Перфилова К.М., Ефимова Е.И., Бокарев А.А. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах // Медицинский альманах. 2010. № 2. С. 239–241.



- [Denisenko T.L., Perfilova K.M., Efimova E.I., Bokarev A.A. Bakteriologicheskaya diagnostika sindroma izbytochnogo bakterial'nogo rosta pri khronicheskikh pankreatitakh. *Meditsinskii al'manakh*. 2010; 2: 239–241. (In Russ.)]
15. Gut Microflora. Digestive Physiology and Pathology. Ed. J.-C. Rambaud, J.-P. Buts et al. *JL Eurontext*. Paris. 2006.
16. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада, 2002. [Parfenov A.I. Enterologiya. Moscow: Triada; 2002. (In Russ.)]
17. Approach to the patients with chronic gastrointestinal disorders. Ed. E. Corazziari. MESSAGGI. 2000.
18. Thomas R.M., Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: The next frontier in microbiome research. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 17: 53–64.
19. Kojima T., Yamaguchi H., Ito T. et al. Tight junctions in human pancreatic duct epithelial cells. *Tissue Barriers* 2013; 1: 24894.
20. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D. et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018; 8: 403–416; Erratum in 2020; 10: 1988.
21. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J.X. et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3) CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494: 116–120.
22. Martinez K.B., Leone V., Chang E.B. Microbial metabolites in health and disease: Navigating the unknown in search of function. *J. Biol. Chem*. 2017; 292: 8553–8559.
23. Pietzner M., Budde K., Rühlemann M. et al. Exocrine Pancreatic Function Modulates Plasma Metabolites Through Changes in Gut Microbiota Composition. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021; 106: 2290–2298.
24. Шептулин А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и синдром раздраженного кишечника: как они соотносятся друг с другом? // Вопросы детской диетологии. 2021. Т. 19. № 2. С. 92–98. [Sheptulin A.A. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: how do they relate to each other? *Voprosy detskoi dietologii*. 2021; 19 (2): 92–98. (In Russ.)]
25. Beger H.G. et al. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. 2-nd ed. Blackwell, 2008.
26. Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. и др. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // Клиническая и лабораторная диагностика. 2001. № 12. С. 37–39. [Mamaev S.N., Lukina E.A., Shulpekova Yu.O. et al. Regulation of inflammation and liver fibrosis by cytokines in chronic liver lesions. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2001; 12: 37–39. (In Russ.)]
27. Лоранская И.Д., Батюхно Т.А., Субботина О.А. Нарушения иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 7. С. 18–23. [Loranskaya I.D., Batyukhno T.A., Subbotina O.A. Immune response disorders in patients with chronic pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008; 7: 18–23. (In Russ.)]
28. Signoretti M., Roggiolani R., Stornello C. et al. Gut microbiota and pancreatic diseases. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2017; 63: 399–410.
29. Wu C., Li M., Chen W. Characteristics of Gut Microbiota in Cerulein-Induced Chronic Pancreatitis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther*. 2021; 14: 285–294.
30. Frost F., Weiss F.U., Sendler M. et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2020; 11: 00232.
31. Zhou C.H., Meng Y.T., Xu J.J. et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2020; 20: 16–24.
32. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest 2012. *Pancreatol*. 2013; 13: 336–342.
33. Wang W., Xiao Y., Wang X. et al. Disordered Gut Microbiota in Children Who Have Chronic Pancreatitis and Different Functional Gene Mutations. *Clin. Transl. Gastroenterol*. March 2020; 11: 00150.
34. Пахомов К.А. Клинический случай течения хронического панкреатита у военнослужащего, осложненного развитием полисерозита и кистообразованием // Вятский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 10–14. [Pakhomov K.A. Clinical case of chronic pancreatitis in a soldier complicated by the development of polyserositis and cystic formation. *Vyatskii medicinskii vestnik*. 2014; 2: 10–14 (In Russ.)]

УДК 618.5-06

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-103-108

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

<sup>1</sup>Фредерикс Е.В., <sup>1</sup>Леонова М.Д., <sup>2</sup>Курманбаев Т.Е., <sup>2</sup>Жогло А.О., <sup>2</sup>Григорьев А.Ю.

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», Санкт-Петербург, Россия (191124, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, д. 4), e-mail: evfrederiks@gmail.com

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 6)

В обзоре приводится описание современных методов диагностики внутриутробной гипоксии в родах, включая определение уровня лактата и pH в крови у плода, а также эритропоэтина и фактора, индуцированного гипоксией – основного регулятора процессов адаптации организма к гипоксии. Внутриутробная гипоксия – состояние, при котором развивается комплекс изменений в организме, связанный с недостатком поступления кислорода либо его неадекватной утилизацией. В результате гипоксемии возникает целый ряд приспособительных реакций, включающих в себя централизацию кровообращения, эритроцитоз, переход к анаэробному гликолизу. В случае отсутствия оказания своевременной помощи происходит срыв механизмов компенсации с развитием ишемическо-гипоксических повреждений различных органов и систем, являющихся основной причиной неблагоприятных перинатальных исходов. Диагностика внутриутробной гипоксии во время беременности, и особенно в родах, является

**важной и непростой задачей современного врача-акушера. Основным недостатком активно применяемых инструментальных методов диагностики, таких как, например, кардиотокография, является низкая специфичность в отношении гипоксии плода, перинатальной смертности и неонатального ишемическо-гипоксического поражения нервной системы. Последний факт обуславливает необходимость активного поиска новых информативных методов диагностики.**

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия, диагностика, роды, фактор, индуцированный гипоксией, кардиотокография, лактат.

## MODERN VIEW ON THE DIAGNOSIS OF INTRANATAL HYPOXIA

<sup>1</sup>Frederiks E.V., <sup>1</sup>Leonova M.D., <sup>2</sup>Kurmanbaev T.E., <sup>2</sup>Zhoglo A.O., <sup>2</sup>Grigoriev A.Yu.

<sup>1</sup>Maternity Hospital No. 13, Saint Petersburg, Russia (191124, Saint Petersburg, Kostromskaya St., 4), e-mail: evfrederiks@gmail.com

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia (194044, Saint Petersburg, Klinicheskaya St., 6)

**The review provides a description of modern methods for diagnosing intrauterine hypoxia in childbirth, including determining the level of lactate and pH in the blood of the fetus, as well as erythropoietin and the factor induced by hypoxia, the main regulator of the processes of adaptation of the body to hypoxia. Intrauterine hypoxia is a condition in which a complex of changes in the body develops due to lack of oxygen supply or its inadequate utilization. As a result of hypoxemia, a number of adaptive reactions occur, including the centralization of blood circulation, erythrocytosis, and the transition to anaerobic glycolysis. In the absence of timely assistance, compensation mechanisms are disrupted with the development of ischemic-hypoxic damage to various organs and systems, which are the main cause of adverse perinatal outcomes. Diagnosis of intrauterine hypoxia during pregnancy, and especially during childbirth, is an important and difficult task for a modern obstetrician. The main disadvantage of actively used instrumental diagnostic methods, such as, for example, cardiotocography, is the low specificity for fetal hypoxia, perinatal mortality, and neonatal ischemic-hypoxic damage to the nervous system. The latter fact necessitates an active search for new informative diagnostic methods.**

Keywords: intrauterine hypoxia, diagnostic, childbirth, hypoxia-induced factor, cardiotocography, lactate.

### Введение

Согласно определению ВОЗ, внутриутробная гипоксия – комплекс изменений в организме, возникающий при недостаточном поступлении кислорода в ткани и органы или при его неадекватной утилизации [1].

Kingdom и Kaufmann [2] предложили разделить гипоксические состояния плода во время беременности и родов на 3 подтипа: преплацентарная гипоксия, при которой и мать, и плод подвержены действию гипоксии (например, высокогорная цианотическая болезнь матери); маточно-плацентарная гипоксия, которая индуцируется нарушением процесса имплантации, и постплацентарная, связанная с патологическими состояниями плода.

Основными этиологическими факторами преплацентарной гипоксии могут выступать либо гипоксические условия, в которых находится мать в течении беременности (высокогорье), либо хронические заболевания матери, существовавшие до беременности (сердечная недостаточность, легочная гипертензия, анемия, хронические воспалительные заболевания и т.д.) [2, 3].

Маточно-плацентарная гипоксия связана с аномальной плацентацией на ранних сроках беременности и с сосудистыми заболеваниями плаценты на более поздних сроках беременности, такими как гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия [3].

При постплацентарной гипоксии только плод находится в состоянии гипоксии, что связано с уменьшением кровотока в системе «мать – плацента – плод» или с прогрессирующей сердечной недостаточностью плода [3].

### *Механизмы адаптации к гипоксии*

В результате гипоксемии в организме плода происходит каскад компенсаторно-приспособительных реакций: на начальном этапе адаптации к гипоксии происходит централизация кровообращения – увеличение кровоснабжения мозга, миокарда, верхней части тела и снижения перфузии почек, желудочно-кишечного тракта и нижних конечностей, что обеспечивает преимущественную доставку питательных веществ и кислорода к наиболее жизненно важным органам. Компенсаторное расширение сосудов головного мозга приводит к уменьшению постнагрузки на левый желудочек, в то время как системная артериальная вазоконстрикция нижней части тела увеличивает постнагрузку правого желудочка [4, 5]. Другими важными механизмами адаптации к гипоксии являются увеличение количества эритроцитов и переход к анаэробному гликолизу [6, 7].

Вышеописанные механизмы срабатывают в результате активации генов, отвечающих за экспрессию фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF). Впервые HIF был идентифицирован группой ученых под руководством G.L. Semenza в Балтиморе в 1992 году [8]. Семейство факторов, индуцированных гипоксией, представлено тремя членами, состоящими из чувствительных к кислороду  $\alpha$ -субъединиц (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ ) и субъединицы HIF-1 $\beta$ , которая нечувствительна к уровню кислорода [9].

HIF-1 является гетерогенным белком, состоящим из двух субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ , причем последняя является константой и не угнетается в присутствии кислорода, первая же, напротив, нестабильна и в присутствии кислорода подвергается быстрой деградации. Общим в структуре двух цепей является нали-

чие на N-конце bHLH (спираль – петля – спираль) и PAS (PER-ARNT-SIM) доменов, которые служат для активации HIF-1 и его связывания с нуклеотидами гипоксия-респонсивного элемента (HRE) генов-мишеней [10, 11].

Во время беременности высокий уровень экспрессии HIF-1- $\alpha$  обнаружен в клетках трофобласта [12], он постепенно накапливается и достигает максимальных значений к 7–10-й неделям гестации [13].

В первые два часа после снижения концентрации кислорода в тканях активно накапливается HIF-1, который обеспечивает краткосрочную адаптацию организма к гипоксии в основном за счет реализации таких механизмов, как ангиогенез, эритропоэз, повышение тонуса сосудов и обмен железа. Спустя 6 часов система переключается на накопление HIF-2, который достигает максимума своей концентрации в период между 8 и 20 часами от начала патологического воздействия гипоксии и обеспечивает долгосрочную адаптацию благодаря перестройке метаболизма клеток на анаэробный путь [11, 14, 15]. Основным механизмом перестройки работы клеток в условиях гипоксии служит гликолиз, который запускается благодаря активации HIF-зависимых генов, кодирующих синтез переносчиков глюкозы (Glut-1, Glut-3) и гликолитических ферментов (гексокиназы-1 и -2, а также фосфофруктокиназы-1) [16]. Помимо гликолиза, HIF-1-индуцируемые гены кодируют клеточную пролиферацию (IGF-2), апоптоз (NIX и BNIP3), клеточную миграцию и инвазию (виментин, матриксная металлопротеиназа-2, рецептор хемокина CXCR4), а также регуляцию уровня pH (карбоангидраза IX) [11].

За открытие механизма HIF-ассоциированной адаптации клеток к гипоксии W.G. Kaelin, G.L. Semenza, P.J. Ratcliffe в 2019 году была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины [17].

#### *Диагностика интранатальной гипоксии*

Своевременная диагностика гипоксии плода в родах является важной и непростой задачей. Наиболее простым методом наблюдения за состоянием плода является аускультация. В норме частота сердечных сокращений плода 110–160 уд./мин. Признаками внутриутробной гипоксии принято считать урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода ниже 110 уд./мин., сохраняющееся вне схваток, либо ускорение свыше 160 уд./мин., либо нарушения ритма [18].

Важно отметить, что информативность периодической аускультации сердцебиения плода низкая и данный метод может быть рекомендован только для неосложненного течения родов и при тщательном соблюдении методики, регламентированной клиническим протоколом «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» [19].

Кардиотокография (КТГ), внедренная в рутинную практику с 60-х годов XX века, является важным методом диагностики нарушений внутриутробного состояния. В основе метода лежит регистрация ЧСС плода ультразвуковым датчиком, помещенным на живот матери (внешняя или непрямая КТГ), а также тонуса матки тензометрическим датчиком, размещенным в проекции дна матки. Помимо внешней КТГ, существует прямая, которая выполняется после разрыва плодных оболочек путем установки на го-

ловку плода скальп-электрода в виде зажима и введения в матку катетера внутриматочного давления [20].

Основными параметрами КТГ являются: частота базального ритма – средний уровень частоты сердечных сокращений в течение 10 минут без учета акцелераций и децелераций; вариабельность ритма – средняя амплитуда колебаний сигнала за 1 минуту, акцелерации – резкое увеличение ЧСС выше базального более чем на 15 уд./мин. и продолжительностью не менее 15 секунд, децелерации – снижение ЧСС не менее, чем на 15 уд./мин. продолжительностью не менее 15 сек. Децелерации классифицируются на ранние (неглубокие, кратковременные, с нормальной вариабельностью на участке децелерации, совпадающие в маточным сокращением), вариабельные (V-образные) – характеризующиеся быстрым снижением ЧСС, сохранением нормальной вариабельности на участке снижения ЧСС, быстрым восстановлением ЧСС, различным временем наступления по отношению к маточным сокращениям, различной формой; поздние (U-образные и/или со сниженной вариабельностью) – глубокие, с постепенным началом и восстановлением ЧСС, а также снижением вариабельности внутри децелерации [21].

Согласно классификации, предложенной Международной Федерацией акушеров-гинекологов (FIGO), характер кривых КТГ разделяют на 3 типа: нормальный, патологический и сомнительный. Нормальный тип кривой КТГ характеризуется базальной частотой сердечных сокращений плода (БЧСС) 110–160 уд./мин., вариабельностью 5–25 уд./мин., наличием акцелераций, отсутствием поздних децелераций. Патологический тип кривой КТГ характеризуется снижением БЧСС менее 100 уд./мин., снижением вариабельности в течение более 50 минут или увеличением вариабельности в течение более 30 минут, либо синусоидальный ритм в течение более 30 минут, повторяющиеся поздние децелерации в течение более 30 минут, либо 20 минут со снижением вариабельности внутри децелерации, либо глубокие длительные поздние децелерации в течение более 5 минут. К сомнительным типам КТГ относят варианты между абсолютной нормой и патологией. Сомнительный тип кривой КТГ может быть следствием сна плода, медикаментозной терапии, нарушений методики исследования, и требует продолжения записи. При этом частота ложноположительного диагноза составляет 34–75% [21, 22].

Важно отметить, что нервная регуляция плода к моменту родов несовершенна и реакция на гипоксию носит сугубо индивидуальный характер, что делает положительную прогностическую ценность КТГ для неблагоприятных исходов низкой, а прогностическую вероятность отрицательного результата высокой [23]. На практике кривая КТГ, характеризующая сердцебиение плода, интерпретируется субъективно и зависит от опыта, квалификации, физического и психологического состояния исследователя, что увеличивает частоту проведения неоправданных оперативных родоразрешений, не улучшая долгосрочный неонатальный прогноз [20, 23–25]. Другим важным недостатком метода является наложение или замещение сердечных сокращений плода сердечными сокращениями матери, а также потеря сигнала у пациенток с высоким индексом массы тела [25]. Кроме того, КТГ обладает высокой чувствительностью (до 90%) и низкой специфичностью (50–75%) в отно-

шении гипоксии плода, перинатальной смертности, неонатального ишемическо-гипоксического поражения нервной системы [28–31].

В связи с ограничениями непрямого КТГ акушерским сообществом были разработаны более точные методы оценки состояния плода, например, инвазивная ЭКГ, для которой характерны высокая чувствительность (до 95%) [32] и, к сожалению, ряд серьезных недостатков: длительное воздействие электрода на головку (риск инфицирования и травматизации) и высокая стоимость оборудования [33]. Попытка совместить точность инвазивной ЭКГ и безопасность КТГ нашла свое отображение в разработке неинвазивной ЭКГ [34].

Часто для окончательного принятия решения о дальнейшей тактике ведения родов акушеру необходим более широкий взгляд на возникшую патологию течения родов, для чего на практике применяют другие инвазивные тесты: определение рН и/или лактата в крови предлежащей части плода.

Определение уровня рН крови из предлежащей части плода было предложено в 60-х годах XX века профессором Saling. Обоснование определения уровня рН заключается в том, что недостаточное поступление кислорода провоцирует перестройку метаболизма плода на анаэробный путь, что приводит к возникновению метаболического ацидоза. Условиями для проведения метода являются отсутствие плодного пузыря и раскрытие маточного зева не менее, чем на 4 см. Попадание мекония или воздуха в пробы не допускается. Недостатками метода является сложность забора достаточного количества крови для пробы, высокая стоимость, риск возникновения осложнений [35].

В 1999 году Kruger et al. предложили в качестве дополнительного теста гипоксии плода определять уровень лактата [36]. В отличие от определения рН крови, для теста, предложенного Kruger, требуется меньшее количество крови, что снижает риск травматизации головки и может проводиться на портативном оборудовании. Содержание лактата в крови, полученной из предлежащей части плода, хорошо коррелирует с уровнем лактата пуповинной крови, а также показателями КТГ, рН крови и дефицитом оснований. Определение лактата крови несет гораздо большую прогностическую ценность, чем рН, в связи с тем, что при снижении оксигенации тканей из пирувата синтезируется лактат, который накапливается в крови при кислородной недостаточности [37]. Kruger определил границы уровня лактата для диагностики ацидоза. Так, уровень лактата в крови здорового плода не должен превышать 4,2 ммоль/л; если уровень лактата находится в интервале между 4,2–4,8 ммоль/л, то можно говорить о состоянии преацидоза; увеличение лактата > 4,9 ммоль/л свидетельствует о наличии ацидоза [36, 37]. Информативность теста в диагностике внутриутробной гипоксии составляет от 90–100% [38].

В ряде исследований последних десятилетий было установлено, что тканевая гипоксия является основным стимулом синтеза эритропоэтина (ЭПО) у плодов и взрослых. Поскольку ЭПО не проникает в кровь матери через плаценту, его уровень в плазме и амниотической жидкости свидетельствуют об интенсивности синтеза и элиминации [39, 40]. Скорость и величина повышения уровня ЭПО в плазме коррелируют с интенсивностью гипоксии. Уровень ЭПО в амниотической жидкости пересекается с уровнем ЭПО

в плазме пуповины при нормальной и аномальной беременности, причем уровень ЭПО в плазме в среднем в 2,6 раза выше, чем соответствующий уровень в амниотической жидкости. Недавние экспериментальные и клинические исследования показали, что ЭПО обладает нейропротекторным действием, связанным с его антиапоптотическими и стимулирующими рост сосудов свойствами. Хотя в нормальных условиях основным местом выработки ЭПО являются почки плода, последние экспериментальные данные указывают, что во время гипоксии важную роль обретает плацента [39, 41]. Установлено, что уровень ЭПО в амниотической жидкости экспоненциально возрастает во время гипоксии плода при беременности и является важным прогностическим фактором неонатальной заболеваемости и смертности [39, 41]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящее время предприняты попытки использования определения уровня HIF-1 в акушерской и педиатрической практике: установлено повышение уровня последнего при хронической венозной недостаточности у беременных, а также у детей с анемией различного генеза [42–44].

В опытах на животных отмечено, что при острой гипоксии повышается уровень экспрессии HIF-1. Шустров Е.Б. и др. в опыте на крысах показали, что уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  отражает выраженность процесса гипоксии [45]. Более того, в исследовании Jeon G.W. et al. [46] в эксперименте на крысах было установлено, что от уровня экспрессии HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  при гипоксической ишемии зависит выживаемость клеток головного мозга.

Исходя из вышеизложенного, определение уровня HIF-1 у плода может быть использовано в качестве маркера гипоксии, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Внутриутробная гипоксия – опасное осложнение родов, являющееся причиной разнообразных неблагоприятных перинатальных исходов, вплоть до инвалидизации, однако своевременная комплексная оценка внутриутробного состояния плода позволяет проводить раннюю диагностику, что уменьшает частоту и выраженность изменений в организме плода и новорожденного.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Hutter D., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *International journal of pediatrics*. 2010. DOI: 10.1155/2010/401323.
2. Kingdom J.C.P., Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta*. 1997; 18 (8): 613–621. DOI: 10.1016/s0143-4004(97)90000-x.
3. Ramsay J.E. et al. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003; 110 (11): 1029–1031. PMID: 14592589.
4. Wladimiroff J.W., Tonge H.M., Stewart P.A. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human

- fetus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986; 93 (4): 471–475. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07932.x.
5. Fouron J.C., Teyssier G., Maroto E., Lessard M., Marquette G. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery: a Doppler echographic study in lambs. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991; 164 (1): 195–203. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90653-9.
6. Edelstone D.I. Fetal compensatory responses to reduced oxygen delivery. In *Seminars in perinatology*. 1984; 8 (3): 184–191. PMID: 6740334.
7. Kane A.D., Kothmann E., Giussani D.A. Detection and response to acute systemic hypoxia. *BJA education*. 2020; 20 (2): 58. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.10.004.
8. Большакова М.В. и др. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF) // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 1. С. 19–24. [Bolshakova M.V., Bezhenar V.F., Pavlova N.G., Pastushenkov V.L., Gabaeva M.M. Modern ideas about the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-inducible factor (HIF) in it. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2019; (1): 19–24. (In Russ.)]
9. Mandl M., Depping R. Hypoxia-inducible aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) (HIF-1 $\beta$ ): is it a rare exception? *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*. 2014; 20 (1): 215–220. DOI: 10.2119/molmed.2014.00032.
10. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and Characterization of Hypoxia-inducible Factor 1 (\*). *Journal of biological chemistry*. 199; 270 (3): 1230–1237. DOI: 10.1074/jbc.270.3.1230.
11. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399–408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.02.
12. Rajakumar A., Conrad K.P. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biology of reproduction*. 2000; 63 (2): 559–569. DOI: 10.1095/biolreprod63.2.559.
13. Ietta F., Wu Y., Winter J., Xu J., Wang J., Post M., Caniggia I. Dynamic HIF1A regulation during human placental development. *Biology of reproduction*. 2006; 75 (1): 112–121. DOI: 10.1095/biolreprod.106.051557.
14. Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W., Passantino R., Concordet J.P., Maire P., Giallongo A. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271 (51): 32529–32537. DOI: 10.1074/jbc.271.51.32529.
15. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M., Cabaj A., Polten A., Ochocka R., Collawn J.F. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *The FASEB Journal*. 2019; 33 (7): 7929–7941. DOI: 10.1096/fj.201802650RR.
16. Weidemann A., Johnson R.S. Biology of HIF-1  $\alpha$ . *Cell Death & Differentiation*. 2008; 15 (4): 621–627. DOI: 10.1038/cdd.2008.12.
17. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4. № 4. С. 207–213. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia-signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2020; 4 (4): 207–213. (In Russ.)]
18. Малиновский М.С. Оперативное акушерство. М.: Медицина. 1974. 416 с. [Malinovskii M.S. *Operativnoe akusherstvo*. Moscow: Meditsina; 1974. 416 p. (In Russ.)]
19. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды). Клинические рекомендации. М., 2021. 66 с. [Rody odnoplodnye, samoproizvol'noe rodorazreshenie v zatylochnom predlezhanii (normal'nye rody). *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2021. 66 p. (In Russ.)]
20. Devane D., Lalor J.G., Daly S., McGuire W., Cuthbert A., Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2017; (1): CD005122. DOI: 10.1002/14651858.CD005122.pub5.
21. Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandraran E. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: *Cardiotocography. International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015; 131 (1): 13–24. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
22. Фризина А.В., Замалева Р.С., Черепанова Н.А. Использование антенатальной кардиотокографии для диагностики гипоксии плода // Практическая медицина. 2018. Т. 16. № 6. С. 56–60. [Frizina A.V., Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A. The use of antenatal cardiotocography for the diagnosis of fetal hypoxia (literature review). *Prakticheskaya meditsina*. 2018; 16 (6): 56–60. (In Russ.)]
23. East C.E., Leader L.R., Sheehan P., Henshall N.E., Colditz P.B., Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (5): CD006174. DOI: 10.1002/14651858.CD006174.pub3.
24. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; (9): CD007863. DOI: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
25. Alfirevic Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013; (5): CD006066. DOI: 10.1002/14651858.
26. Фисенко А.М. и др. Значимость кардиотокографии и лактат-теста в оценке состояния плода во время родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17. № 6. С. 63–68. [Fisenko A.M. et al. The significance of cardiotocography and lactate test in assessment of fetal wellbeing in labour. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17 (6): 63–68. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-63-68.
27. Gobillot S., Fontecave-Jallon J., Equy V., Rivet B., Gumery P.Y., Hoffmann P. Non-invasive fetal monitoring using electrocardiography and phonocardiography: A preliminary study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2018; 47 (9): 455–459. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.08.009>.
28. Павлова Н.Г. Антенатальная кардиотокография – проблемы и возможности // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. 64. № 2. С. 64–68. [Pavlova N.G. Antenatal cardiotocography: problems and facilities. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2015; 64 (2): 64–68. (In Russ.)]
29. Devane D., Lalor J. Midwives' visual interpretation of intrapartum cardiotocographs: intra- and inter-observer agreement. *Journal of advanced nursing*. 2005; 52 (2): 133–141. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03575.x>.
30. Vintzileos A.M., Nochimson D.J., Antsaklis A., Varvarigos I., Guzman E.R., Knuppel R.A. Comparison of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation in detecting fetal acidemia at birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995; 173 (4): 1021–1024. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91320-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)91320-3).

31. Rhöse S., Heinis A. M., Vandenbussche F., Van Drongelen J., van Dillen J. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiocography analysis and subsequent clinical management. *Acta obstetriciana et gynecologica Scandinavica*. 2014; 93 (6): 596–602. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.12371>.
32. Ingemarsson I., Ingemarsson E., Spencer J. A. Fetal heart rate monitoring: a practical guide. Oxford University Press, USA. 1993.
33. Barnova K., Martinek R., Jaros R., Kahankova R., Behbehani K., Snales V. System for adaptive extraction of non-invasive fetal electrocardiogram. *Applied Soft Computing*. 2021; 113: 107940.
34. Clifford G.D., Silva I., Behar J., Moody G.B. Non-invasive fetal ECG analysis. *Physiological measurement*. 2014; 35(8): 1521. DOI:10.1088/0967-3334/35/8/1521.
35. Saling E. Blood gas relations and the acid-base equilibrium of the fetus in an uncomplicated course of delivery. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie*, 1964; 161: 262–292. PMID: 8082444.
36. Kruger K., Hallberg B., Blennow M., Kublickas M., Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999; 181 (5): 1072–1078. DOI: 10.1016/S0002-9378(99)70083-9.
37. Kruse O., Grunnet N., Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2011; 19 (1): 1–12. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74.
38. Bowler T., Beckmann M. Comparing fetal scalp lactate and umbilical cord arterial blood gas values. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 54 (1): 79–83.
39. Teramo K.A., Widness J.A. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology*. 2009; 95 (2): 105–116. DOI: <https://doi.org/10.1159/000153094>.
40. Seikku L., Stefanovic V., Rahkonen P., Teramo K., Paavonen J., Tikkanen M., Rahkonen L. Amniotic fluid and umbilical cord serum erythropoietin in term and prolonged pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 233: 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.022>.
41. Moritz K.M., Lim G.B., Wintour E.M. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1997; 273 (6): R1829-R1844. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.6.R1829>.
42. Юпатов Е.Ю. и др. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15. № 3. С. 276–286. [Yupatov E.Yu. et al. Clinical significance of the expression of the marker of adaptation to hypoxia HIF-1 $\alpha$  in pregnant women with initial forms of venous disease. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2021; 15 (3): 276–286. (In Russ.)]
43. Левина А.А., Макешова А.В., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF), и его значение в гомеостазе кислорода // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87. № 4. [Levina A.A., Makeshova A.V., Mamukova Yu.I. et al. Regulation of oxygen homeostasis. Hypoxia-induced factor (HIF) and its significance in oxygen homeostasis. *Journal of Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2009; 87 (4). (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-68-77.
44. Леонтьева Е.В., Савенкова Н.Д. Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии С1-5 хронической болезни почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 1. С. 77–85. [Leonteva E.V., Savenkova N.D. Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (1): 77–85. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-77-85.
45. Шустов Е.Б. и др. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$  как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 4–15. [Shustov E.B. et al. The expression of hypoxia-inducible factor HIF1 $\alpha$  as a criterion for the development of tissue hypoxia. *Biomeditsina*. 2015; (4). (In Russ.)]
46. Jeon G.W., Sheldon R.A., Ferriero D.M. Hypoxia-inducible factor: role in cell survival in superoxide dismutase overexpressing mice after neonatal hypoxia-ischemia. *Korean journal of pediatrics*. 2019; 62 (12): 444–449. DOI: 10.3345/kjp.2019.00850.

УДК 616.12-073.7:616.127-005.8

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-108-114

## ИНФАРКТОПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Савченко Е.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1), e-mail: solna33@yandex.ru

**Характерные изменения и их динамика на электрокардиограмме (ЭКГ) являются одним из основных критериев диагностики острого инфаркта миокарда наряду с типичной клинической картиной и повышением уровня маркеров некроза миокарда. Переоценка значимости изолированных инфарктоподобных изменений на ЭКГ приводит к диагностическим ошибкам и гипердиагностике инфаркта миокарда, что, в свою очередь, определяет неверную лечебную тактику и проведение необоснованных инвазивных вмешательств. В статье приведены литературные данные, освещающие основные причины инфарктоподобных изменений на ЭКГ: WPW-синдром, кардиомиопатия такоцубо, синдром Гийена – Барре, некомпактный миокард, гипертрофическая кардиомиопатия, экссудативный перикардит, синдром Бругада, поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения мозгового кровообращения и другие. Подобные изменения могут наблюдаться и при инфекционных поражениях миокарда, в том числе и при новой коронавирусной инфекции, что чрезвычайно важно в сложившейся современной**

эпидемиологической ситуации во всем мире, причем генез этих изменений не всегда удается установить. Представлены клинические примеры инфарктоподобных изменений ЭКГ при инфекционных заболеваниях: гриппе и новой коронавирусной инфекции, закончившихся летальным исходом. Проведен разбор результатов аутопсии и возможных причин инфарктоподобных изменений ЭКГ.

Ключевые слова: инфарктоподобные изменения на ЭКГ, COVID-19, грипп, инфекционный миокардит, инфекционный перикардит.

## INFARCTION-LIKE CHANGES IN THE ELECTROCARDIOGRAM

*Tsibulskaya N.Yu., Kharkov E.I., Savchenko E.A.*

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1), e-mail: solna33@yandex.ru

Characteristic changes and their dynamics on the electrocardiogram (ECG) are one of the main criteria for diagnosing acute myocardial infarction, along with a typical clinical picture and an increase in the level of markers of myocardial necrosis. Overestimation of the significance of isolated infarction-like changes on the ECG leads to diagnostic errors and overdiagnosis of myocardial infarction, which in turn determines the wrong treatment tactics and unreasonable invasive interventions. The article presents literature data highlighting the main causes of heart attack-like changes on the ECG: WPW syndrome, takotsubo cardiomyopathy, Guillain-Barré syndrome, non-compacted myocardium, hypertrophic cardiomyopathy, exudative pericarditis, Brugada syndrome, lesions of the gastrointestinal tract, disorders of cerebral circulation and others. Similar changes can also be observed in infectious lesions of the myocardium, including the new coronavirus infection, which is extremely important in the current epidemiological situation throughout the world, and the genesis of these changes is not always possible to establish. Clinical examples of heart attack-like ECG changes in infectious diseases: influenza and a new coronavirus infection, which ended in death, are presented. An analysis of the autopsy results and possible causes of infarct-like ECG changes was carried out.

Keywords: heart attack-like ECG changes, COVID-19, influenza, infectious myocarditis, infectious pericarditis.

В реальной клинической практике нередко встречаются инфарктоподобные изменения электрокардиограммы (ЭКГ): появление патологического зубца Q (увеличение его амплитуды и/или продолжительности), изменения положения сегмента ST (элевация, депрессия), а также зубца T (увеличение амплитуды, инверсия). Эти изменения на ЭКГ встречаются при клинических формах ишемической болезни сердца (ИБС), не приводящих к образованию очага некроза в миокарде, некоронарогенной патологии миокарда, других заболеваниях и синдромах, а также могут быть вариантом нормальной ЭКГ.

Зачастую необходимо проводить дифференциальную диагностику инфаркта миокарда (ИМ) с WPW-синдромом. Одна из причин – отрицательная дельта-волна может увеличивать амплитуду зубцов Q до патологических величин или уменьшать высоту зубца R, в результате чего комплекс QRS принимает вид QR или QS. Такая отрицательная дельта-волна во II, III и aVF отведениях может напоминать картину нижнедиафрагмального ИМ, в правых грудных отведениях – переднеперегородочного ИМ, в I и aVL – ИМ переднебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ). Положительная дельта-волна может увеличивать амплитуду зубцов R в V1–V2 отведениях, напоминая заднебазальный ИМ [1]. Выделяется несколько клинических вариантов синдрома WPW, сопровождающихся инфарктоподобными изменениями ЭКГ: 1). Перемежающийся WPW-синдром, тип АВ: во II, III, aVF отведениях регистрируется зубец QS с легким подъемом сегмента ST, имитирующий картину трансмурального ИМ. 2. WPW-синдром, тип В: отрицательная дельта-волна и подъем сегмента ST во II, III, aVF отведениях напоминают острую стадию трансмурального ИМ задненижней стенки ЛЖ. Косонисходящая депрессия сегмента ST с переходом

в инвертированный зубец T создают картину очаговых ишемических изменений. 3. WPW-синдром, тип А. Отрицательная дельта-волна в I, aVL отведениях похожа на патологический зубец Q и имитирует ИМ высокой боковой стенки миокарда ЛЖ. Высокий зубец R с косонисходящей депрессией сегмента с переходом в отрицательный зубец T в V1–V3 отведениях напоминает ИМ заднебазальной стенки [2].

Клинической картиной острого коронарного синдрома и инфарктоподобными изменениями ЭКГ проявляется кардиомиопатия такоцубо (стрессовая кардиомиопатия). На ЭКГ регистрируется подъем сегмента ST, инверсия зубца T, патологический зубец Q, могут быть нарушения ритма (фибрилляция, тахикардия). Вероятная причина данной кардиомиопатии – токсическое воздействие катехоламинов при стрессе. В статье Матвеева М.Г. с соавт. у пациентки на ЭКГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса, глубокий отрицательный зубец T в грудных отведениях [3]. При диагностике кардиомиопатии такоцубо учитывают 4 критерия – преобладающий гипокинез, акинез, дискинез средних отделов левого желудочка; отсутствие обструктивного коронаросклероза или признаков острого разрыва бляшки; изменения на ЭКГ (подъем сегмента ST, инверсия зубца T), повышение уровня сердечного тропонина; отсутствие феохромоцитомы, миокардита.

Шутовым А.М. с соавт. описан случай инфарктоподобного дебюта синдрома Гийена – Барре. Синдром Гийена – Барре (острый полирадикулит) – острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами [4]. ЭКГ пациентки: синусовый ритм, увеличение интервала PQ, AV блокада I степени, депрессия сегмента ST на 4 мм в отведениях V3–V6, зубец Q в III отведении, экстрасистолия по типу бигеминии. На основании всех

имеющихся данных был поставлен предварительный диагноз – острый инфаркт миокарда. После соответствующего данному диагнозу лечения улучшений не было, наоборот, прогрессировали неврологические симптомы и развилась картина клинической смерти. Состояние больной стабилизировалось после терапии иммуноглобулином, препаратами тиоктовой кислоты, антихолинэстеразными препаратами, витаминами группы В, антигипоксантами и антиоксидантами. Для дифференциальной диагностики с ИМ необходимо сделать тропониновый тест и биохимический анализ, эхокардиографию (ЭхоКГ), компьютерную томографию головного мозга, учитывать неврологическую симптоматику (прогрессирующая мышечная атрофия, снижение сухожильных рефлексов).

Инфарктоподобная картина характерна для некомпактного миокарда левого желудочка. Это генетически обусловленная кардиомиопатия, основной признак которой – наличие глубоких трабекул в миокарде левого желудочка. В статье Корытько И.Н. с соавт. у пациента выявлены следующие изменения на ЭКГ: признаки гипертрофии ЛЖ, нарушение процессов реполяризации в стандартных и грудных отведениях, подъем сегмента ST в отведениях V2–V3 [5]. Диагностика включает в себя ЭхоКГ с определением соотношения компактного слоя к некомпактному, суточное мониторирование ЭКГ, магнитно-резонансную томографию сердца, молекулярно-генетические методы обследования (поиск мутаций в гене TAZ), составление родословной.

Макоева Л.Д. с соавт. приводит инфарктоподобный вариант гипертрофической кардиомиопатии – первичного аутосомно-доминантного заболевания миокарда, сопровождающийся выраженной гипертрофией ЛЖ без дилатации его полостей, с частым развитием обструкции выносящего тракта ЛЖ [6]. На ЭКГ видны патологический зубец Q в отведениях III, aVF, V3, V4, отрицательный зубец T в V3–V6. Для постановки диагноза необходимо исключить другие причины для развития гипертрофии (например, ИБС, пороки клапанов и др.). Для диагностики используют суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, Доплер-ЭхоКГ, также ЭхоКГ с использованием провокационных проб, мультиспиральную компьютерную томографию, коронарографию (КАГ).

Инфарктоподобные изменения на ЭКГ возможны при синдроме ранней реполяризации желудочков, которые выражаются стойкой элевацией сегмента ST [7]. Для дифференциальной диагностики с острой стадией ИМ необходимо дополнительно провести ЭхоКГ, чрезпищеводную электростимуляцию, предбан тест с газоанализом.

Нарушения реполяризации на ЭКГ часто возникают после субарахноидальных кровоизлияний, при опухолях головного мозга, а также при повышении внутричерепного давления. Nilukshana Yogendranathan et al. описали случай возникновения инфарктоподобной ЭКГ у пациентки с левосторонней лобно-теменной менингиомой клиновидного гребня с масс-эффектом [8]. Точные механизмы подъема сегмента ST при внутричерепных опухолях неясны.

Эксудативный перикардит сопровождается кардиалгией с изменениями сегмента ST на ЭКГ, поэтому его сложно отличить от острого ИМ [9]. Для постановки окончательного диагноза требуются аускультация (шум трения перикарда), ЭКГ, ЭхоКГ, анализ крови и рентген грудной клетки. Yi-Ming Li

et al. описали клинический случай, когда в больницу поступил 52-летний мужчина с постоянной болью в груди и одышкой в течение 16 часов [10]. Физикальное обследование без особенностей, жизненные показатели в норме. Его начальный уровень тропонина-T составлял 20,9 нг/л (норма 0–14), а уровень NT-proBNP составлял 2774 нг/л (норма 0–227). Результаты ЭКГ в двенадцати отведениях включали подъем сегмента ST в нижних и боковых отведениях (I, II, III, aVF и от V2 до V6). Из-за типичного проявления боли в груди, положительных биомаркеров и результатов ЭКГ первоначальным диагнозом был инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Пациент был немедленно подан на экстренную КАГ, которая показала нормальные проходимые левую и правую коронарные артерии. Затем была выполнена прикроватная трансторакальная ЭхоКГ, которая выявила массивный перикардиальный выпот.

Синдром Бругада – одна из важных причин внезапной сердечной смерти у молодых людей. Состояние связано с типичными изменениями электрокардиограммы в передне-перегородочных отведениях V1 и V2, которые могут быть вызваны приемом различных лекарств, электролитными нарушениями и даже лихорадочным состоянием у восприимчивых людей.

S. Chutani et al. описали случай 66-летнего мужчины европеоидной расы с трепетанием/фибрилляцией предсердий в анамнезе, гипертонией, употреблением табака и гиперхолестеринемией, который обратился в отделение неотложной помощи с острой болью в грудной клетке [11]. ЭКГ при поступлении показала подъем сегмента ST в передне-перегородочных отведениях, и пациенту была выполнена экстренная катетеризация сердца с диагнозом острый ИМ. КАГ показала нормальные коронарные артерии, а левая вентрикулография показала нормальные движение стенки и фракцию выброса. При дальнейшем обследовании было обнаружено, что пациенту много лет назад был назначен пропafenон для лечения фибрилляции/трепетания предсердий. Обзор ЭКГ перед началом приема пропafenона показал типичное трепетание предсердий без значительных отклонений сегмента ST или зубца T. С тех пор анализ ЭКГ показывал различные типы типичных бругадоподобных изменений в течение многих лет.

Острые поражения желудочно-кишечного тракта могут отразиться на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST, отрицательного зубца T и иногда зубца Q в III (II), aVF отведениях. Такие изменения необходимо дифференцировать с ИМ. Для точной постановки диагноза следует изучить анамнез на предмет ИБС, цианоза, одышки, глухого I тона, болезненности при пальпации живота, симптомов раздражения брюшины. Кроме того, следует определять уровень активности ферментов в крови и анализировать ЭКГ в динамике. Однако нельзя забывать, что при остром ИМ, в первую очередь при нижнедиафрагмальной локализации, могут быть отек, точечные кровоизлияния и более тяжелое поражение поджелудочной железы [1]. Agrawal A. et al. приводит случай инфарктоподобных изменений на ЭКГ при остром панкреатите [12]. Подъем сегмента ST может быть объяснен или тем, что гиповолемия и гипотония вызывают гипоперфузию коронарных сосудов, или электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия и др.), или имеется прямое повреждение кардиомиоцитов, вызванное протеолитическими ферментами (трипсин), или кардиобили-



арный рефлюкс. Для диагностики проводят ЭхоКГ, ангиографию, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, биохимию крови (амилаза).

Особые трудности представляет интерпретация данных ЭКГ при миокардитах. Изменения на ЭКГ при миокардите неспецифические, но чаще всего они могут включать любые изменения сегмента ST, инверсию зубца T и подъем сегмента ST. Ya-Min Hou et al. описали клинический случай вирусного миокардита [13]. После госпитализации ЭКГ пациента показала инверсии зубца T в отведениях II, III и aVF, а также широкий диапазон инверсий зубца T прекардиального сегмента, которые демонстрировали динамические изменения по сравнению с предыдущей ЭКГ. ЭКГ выявила вышеупомянутую сегментную инверсию зубца T через 20 часов. КАГ, выполненная на 5-е сутки после поступления, не показала явного коронарного стеноза. Кинематографическая CMR-визуализация показала аномалии движения стенок (середины перегородки, апикальная перегородка и передняя апикальная часть), а передние стенки были явно толще, чем нормальные стенки.

Sala S. et al. описали пациентку 43-летнего возраста с развитием острого вирусного миокардита при COVID-19 и изменениями на ЭКГ, соответствующими выраженной очаговой динамике в виде элевации сегмента ST в V1–V2 отведениях и реципрокных изменений в V4–V6 [16].

Многоцентровое исследование серии случаев из шести больниц Нью-Йорка, в которое были включены пациенты с подъемом сегмента ST и COVID-19, показало, что у 44% пациентов был установлен диагноз ИМ, тогда как у 56% было некоронарное повреждение миокарда. Половине пациентов было проведено инвазивное вмешательство с ангиографией, но только у двух третей из них было выявлено обструктивное поражение коронарных артерий. Это исследование позволяет предположить, что COVID-19 может быть связан с необструктивным типом ИМ, вероятно, обусловленным инфарктом миокарда II типа [17].

Giulio G. Stefanini et al. показали, что подъем сегмента ST на ЭКГ может представлять собой первое клиническое проявление COVID-19. По их данным, примерно у 40% пациентов с COVID-19 и подъемом сегмента ST на ЭКГ не было обструктивной болезни коронарных артерий [18].

Таким образом, инфарктные изменения ЭКГ не всегда со стопроцентной вероятностью означают диагноз инфаркта миокарда, ЭКГ необходимо анализировать в комплексе с жалобами пациента, данными анамнеза и результатами дополнительных методов обследования.

В период сложной эпидемиологической ситуации в мире заслуживают внимания случаи инфарктоподобных ЭКГ у инфекционных больных, связанные с развитием миокардита и/или перикардита. Приводим собственные наблюдения развития инфарктоподобной ЭКГ при вирусных заболеваниях.

Клиническое наблюдение № 1. Больная Н., 31 год, заболела остро. Заболевание началось с ноющих болей в эпигастрии, на третий день болезни появились лихорадка до 38,5 °С, кашель, насморк. С диагнозом ОРВИ больная лечилась амбулаторно. На пятый день болезни состояние ухудшилось: гипотония, тахикардия, температура тела в пределах нормы, сохранялись боли в эпигастрии, сухой кашель. При рентгенологическом исследовании легких пато-

логии не выявлено. Учитывая гипотонию, тяжелое течение ОРВИ, больная была госпитализирована в инфекционное отделение. Назначена дезинтоксикационная, симптоматическая, противовирусная и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимую терапию, динамика состояния отрицательная: сохранялись боли в эпигастрии, нарастали явления дыхательной недостаточности, гипотонии, тахикардии. По гастроскопии – две острые язвы угла желудка. В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание повышенный уровень креатинкиназы МВ 57,0 ед./л (норма 24 ед./л). В результате исследования специфическими методами диагностики на группу респираторных инфекций методом ПЦР обнаружена РНК вируса гриппа В. По ЭКГ (рис. 1) – синусовый ритм с ЧСС 150 уд./мин., электрическая ось сердца отклонена влево. Подъем сегмента ST во II, III, AVF, V1–V6 отведениях, QS в V1–V3, Qrs в V4, депрессия сегмента ST в aVR, aVL. На ЭхоКГ – резкое снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 20%) за счет гипокинеза переднебоковых базальных, медиальных, заднебокового медиального, акинеза всех переднеперегородочных, апикальных сегментов. Небольшое количество выпота в перикарде. Учитывая рост маркеров некроза миокарда, изменения на ЭКГ, с целью исключения коронарного тромбоза больная была направлена на диагностическую КАГ. По результатам исследования: правый тип кровоснабжения, коронарные артерии интактные, без признаков тромбоза. Во время проведения КАГ произошла остановка дыхания и сердечной деятельности.

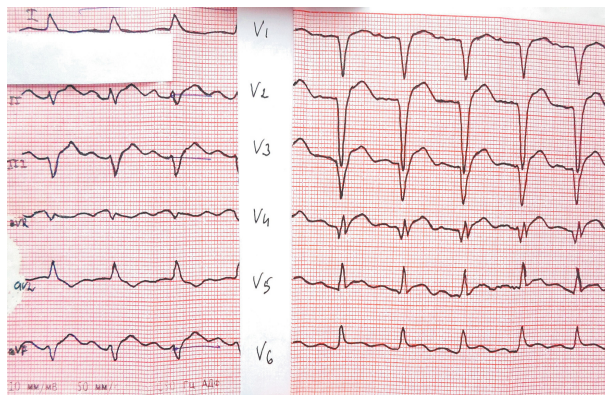


Рис. 1. Больная Н., 31 год

На аутопсии: острый диффузный смешанный альтернативно-экссудативный серозно-геморрагический миокардит, серозно-геморрагический перикардит. В данном клиническом случае изменения на ЭКГ были связаны с развитием перикардита и миокардита, что подтверждается конкордантностью подъема сегмента ST в большинстве отведений и отсутствием реципрокных изменений.

Клиническое наблюдение № 2. Больная М., 85 лет, доставлялась скорой помощью в инфекционное отделение с жалобами на редкий кашель, тошноту, однократно рвоту, повышение температуры тела до 38,5 °С. Болеет дома два дня. По результатам рентгенографии грудной клетки в приемном отделении выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, ПЦР-мазок на коронавирус положительный. При поступлении по ЭКГ – синусовый ритм, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) (рис. 2).

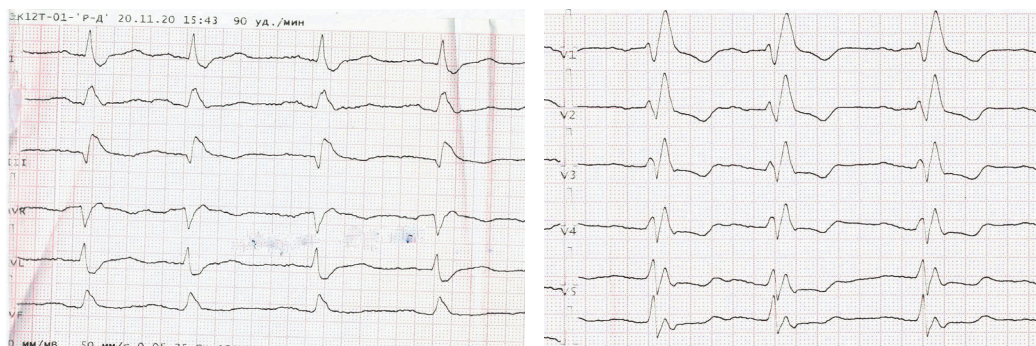


Рис.2. Больная М., 85 лет (до ухудшения состояния)

У больной длительный гипертонический и ишемический анамнез, сахарный диабет II типа.

Получала в отделении антибактериальную, антитромботическую (антикоагулянт (гепарин подкожно) плюс дезагрегант (аспирин), гиполипидемическую (статины), гипотензивную (эналаприл) терапию, инсулин продленного и короткого действия по уровню сахара крови, кислородотерапию. Получала принятую на тот момент схему лечения новой коронавирусной инфекции (азитромицин, бромгексин, гепарин подкожно, дексаметазон парантерально, плаквенил, флуимуцил), кислородотерапию.

На фоне терапии состояние с положительной клинико-лабораторной динамикой: лихорадка купирована, С-реактивный белок снизился.

На 11-е сутки стационарного лечения состояние больной резко ухудшилось: появились одышка при минимальной физической нагрузке, выраженное головокружение.

По ЭКГ: полная АВ блокада с частотой сокращения предсердий 92 уд./мин., желудочков – 36 уд./мин. ПБПНПГ. Подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF, реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях I, AVL (рис. 3).

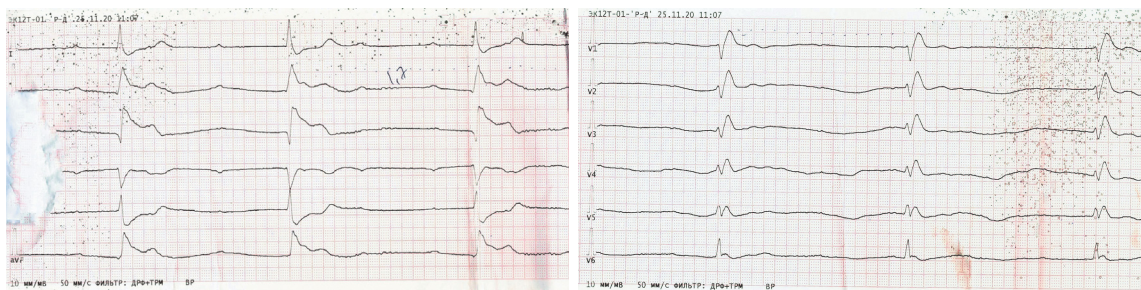


Рис.3 Больная М., 85 лет (после ухудшения состояния)

Кардиологом, учитывая изменения ЭКГ, клинику, был выставлен диагноз острого ИМ, и больной провели КАГ. Уровень тропонина крови определить не удалось. По данным КАГ: правый тип кровообращения. Оклюзия правой коронарной артерии от первой трети без заполнения периферии, проведено стентирование. На контрольной коронарографии кровотоки восстановлены, ТМТ III. Выявлен стеноз проксимальной трети промежуточной ветви 70%, реканализация артерии не проводилась. Через 5 часов от операции у больной развивается клиническая смерть, реанимационные мероприятия без эффекта.

На вскрытии: стенки коронарных артерий утолщены, просвет неравномерно сужен до 25% за счет большого количества фиброзных бляшек в обеих коронарных артериях. В правую коронарную артерию установлен металлический стент, просвет свободный. Биопсия миокарда: диффузный межучасточный миокардит.

По результатам вскрытия причиной смерти больной стала новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, тяжелое течение. Основное заболевание осложнилось развитием двусторонней тотальной интерстициальной пневмонии, синдрома локализованного внутрисосудистого свертывания крови с поражением легких и острым респираторным дистресс-синдромом, который следует

считать непосредственной причиной смерти больной. Морфологических данных, свидетельствующих об остром ИМ, нет.

В представленном клиническом случае мы столкнулись с инфарктоподобной ЭКГ на фоне развития миокардита. При миокардите также определяется повышение уровня тропонина, и для отличия от острого ИМ необходимо динамическое определение уровня фермента. Учитывая пожилой возраст больной, одновременное появление по ЭКГ подъема сегмента ST по нижней стенке левого желудочка и развитие атриовентрикулярной блокады, клинику, однократное определение уровня тропонина не отменило бы вопроса о необходимости проведения экстренной КАГ. Определение С-реактивного белка для диагностики в пользу миокардита на фоне пневмонии неинформативно. Таким образом, в настоящее время нет надежных предикторов и лабораторных маркеров развития миокардита.

По данным патологоанатомов, непосредственной причиной смерти у данной больной послужил миокардит. Учитывая у пациентки хроническую ишемическую болезнь сердца со значительным поражением коронарного русла: атеротромботическую окклюзию правой коронарной артерии, стеноз ИМА 70% по данным КАГ, в сочетании с гипертонической болезнью и сахарным

диабетом II типа, можно предположить, что данные заболевания тоже могли внести свой вклад в исход заболевания и могут быть рассмотрены как конкурирующие.

Клиническое наблюдение № 3. Пациент Т., мужчина, 68 лет. Госпитализирован через неделю от ухудшения состояния, когда появились повышение температуры тела до 38,5 °С, тошнота, слабость. В анамнезе сахарный диабет II типа, вторичноинсулинотребный. Диагноз коронавирусной инфекции идентифицирован ПЦР мазком. По ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, единичная желудочковая экстрасистолия, без очаговых изменений (рис. 4).

Течение заболевания осложнилось развитием двусторонней полисегментарной пневмонии с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей оксигенотерапии. Несмотря на проводимую терапию, явления дыхательной недостаточности прогрессировали. ЭхоКГ на третьи сутки госпитализации: диффузный гипокинез со снижением фракции выброса до 47%. Легочная гипертензия 51 мм рт. ст. Перикард без патологии. Дилатация камер левого предсердия и желудочка, правого предсердия. На 12-е сутки резкое ухудшение состояния: нарушение сознания, усиление одышки, нестабильная гемодинамика, гипотония, потребовались перевод на искусственную вентиляцию легких, кардиотоническая поддержка. Определен уровень тропонина крови – повышен (0,11 нг/мл, норма – 0,05 нг/мл). ЭКГ на фоне ухудшения состояния: синусовая тахикардия, с ЧСС 143 уд./мин., подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF, реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях I, AVL, V1–V4. Патологический зубец Q в отведениях III, AVF (рис. 4). Пациент консультирован кардиологом, учитывая резкое ухудшение состояния, повышение уровня тропонина крови, динамику ЭКГ состояния пациента было расценено как острый трансмуральный с подъемом сегмента ST нижний ИМ. Кардиогенный шок. Killip IV. Провести КАГ больному не успели. На аутопсии: правый тип кровоснабжения сердца. Стенки коронарных артерий не утолщены, в огибающей ветви правой коронарной артерии бляшка, суживающая просвет на 20%. При гистологическом исследовании в миокарде межочечный отек, расширенные полнокровные сосуды с эритростазами. Мелкоочаговый ангиогенный кардиосклероз.

Гистологическое исследование легких: генерализованные гемодинамические и гемореологические расстройства на уровне микроциркуляции.

Таким образом, по результатам аутопсии основное заболевание – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, тяжелое течение. Осложнение заболевания – двусторонняя тотальная вирусная пневмония с альвеолярным повреждением – респираторным дистресс-синдромом, который и следует считать непосредственной причиной смерти.

В данном случае на аутопсии миокарда мы видим распространенную картину состояния миокарда при коронавирусной инфекции.

Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют склонность к развитию микротромбов в сосудах миокарда, которые соответствуют микротромбам, также наблюдаемым в других органах. Повышение уровня тропонина и клиническая дисфункция миокарда могут быть следствием тромбоза мелких сосудов в дополнение к общей гипоксии [14, 15]. У пациента, исходя из клинических данных, до аутопсии можно было предположить несколько причин инфарктоподобной

ЭКГ. Например, развитие перикардита. Однако на аутопсии перикард не изменен. Можно подумать о выраженном спазме коронарных артерий, приведшем к инфаркту миокарда, что укладывается в литературные данные о возможности развития острого ИМ на фоне «чистых» КА по данным КАГ. Так называемый инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA). Однако на аутопсии ИМ не был найден. Также в данном случае можно было подумать о развитии васкулита на фоне коронавирусной инфекции, учитывая современные представления о патогенезе COVID-19, но признаков васкулита на аутопсии не было. В приведенном клиническом случае, учитывая клинику, ЭКГ изменения, повышение маркера некроза миокарда, сказать, что пациенту не показана диагностическая КАГ, достаточно сложно.

### Заключение

В пандемию коронавирусной инфекции мы стали сталкиваться с инфарктоподобными изменениями ЭКГ, которые в некоторых случаях не имели достоверного объяснения. Зачастую острое развитие ухудшения пациента, инфарктоподобная ЭКГ, реакция со стороны биохимических маркеров некроза миокарда делают невозможным исключение острого ИМ, и пациентам проводят КАГ, которая, как показывает ретроспективный анализ после результатов аутопсии, была не показана. Возможно, по мере накопления аутопсийного материала у больных с коронавирусной инфекцией появятся новые данные патогенеза этого заболевания, которые помогут понять механизм инфарктоподобных изменений ЭКГ при данной патологии.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Мангушева М.М., Маянская С.Д., Исхакова Г.Г. К вопросу о трудностях ЭКГ диагностики инфаркта миокарда // Практическая медицина. 2019. Т. 17. № 2. С. 15–20. [Mangusheva M.M., Mayanskaya S.D., Iskhakova G.G. To the issue of the difficulties of ECG diagnosis of myocardial infarction. *Practical medicine*. 2019; 17 (2): 15–20. (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-2-15-20.
2. Заглиева С.С., Маммаев С.Н., Заглиев С.Г. Трудности ЭКГ-диагностики инфаркта миокарда при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта // Вестник ДГМА. 2020. Т. 4. № 37. С. 43–50. [Zaglieva S.C., Mammaev S.N., Zagliev S.G. Difficulties in ECG diagnosis of myocardial infarction in Wolf-Parkinson-White syndrome. *DGMA Bulletin*. 2020; 4 (37): 43–50. (In Russ.)]
3. Матвеева М.Г., Гогин Г.Е., Алехин М.Н. Кардиомиопатия такоцубо // Клиническая медицина. 2017. Т. 95. № 7. С. 663–668. [Matveeva M.G., Gogin G.E., Alekhin M.N. Takotsubo cardiomyopathy. *Clinical medicine*. 2017; 95 (7): 663–668. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-663-668.
4. Шутов А.М., Мензоров М.В., Ефремова Е.В., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В. Клинический случай инфарктоподобного дебюта синдрома Гийена – Барре // Архив внутренней медицины. 2015. Т. 5. С. 68–71. [Shutov A.M., Menzorov M.V., Efremova E.V., Makeeva E.R., Mikhailova E.V. Clinical case of infarct-like debut of Guillain-Barré syndrome. *Archive of Internal Medicine*. 2015; 5: 68–71. (In Russ.)]
5. Корытько И.Н., Амдиев Э.Р., Кельмамбетова З.Р. и др. Некомпактный миокард левого желудочка с инфаркто-

подобными изменениями на электрокардиограмме. Клинический случай // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 2. С. 129–137. [Korytko I.N., Amdiev E.R., Kelmambetova Z.R. et al. Left ventricular incompact myocardium with infarct-like changes on the electrocardiogram. Clinical case. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2018; 21 (2): 129–137. (In Russ.)]

6. Макоева Л.Д., Фомина К.А., Аркадьева Г.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с миокардиальными «мостиками» коронарной артерии (клинический случай) // Трудный пациент. 2019. Т. 6–7. С. 10–14. [Makoeva L.D., Fomina K.A., Arkadyeva G.V. et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with myocardial coronary artery bridges (clinical case). *Trudnyi patient*. 2019; 6–7: 10–14. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10044.

7. Бадтиева В.А., Шарыкин А.С., Павлов В.И., Пачина А.В. Ложноположительный диагноз инфаркта миокарда при синдроме ранней реполяризации желудочков у спортсмена // Кардиоваскулярная терапия и практика. 2017. Т. 16. № 2. С. 71–72. [Badtieva V.A., Sharykin A.S., Pavlov V.I., Pachina A.V. False positive diagnosis of myocardial infarction in the athlete's early ventricular repolarization syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i praktika*. 2017; 16 (2): 71–72. (In Russ.)]

8. Nilukshana, Yogendranathan, corresponding author H.M.M. Herath T.B., Pahalagamage S.P., and Aruna Kulatunga. «Electrocardiographic changes mimicking acute coronary syndrome in a large intracranial tumour: A diagnostic dilemma». *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17: 91. DOI: 10.1186/s12872-017-0525-2.

9. Тихонова Е.В., Киселев О.И., Сергеева И.В., Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю. Клинический случай острого инфекционного миокардита и перикардита при гриппе В // Сибирское медицинское обозрение 2015. Т. 5. С. 88–91. [Tikhonova E.V., Kiselev O.I., Sergeeva I.V., Kharkov E.I., Tsubulskaya N.Yu. Clinical case of acute infectious myocarditis and pericarditis in influenza B. *Siberian medical review*. 2015; 5: 88–91. (In Russ.)] DOI: 10.20333/25000136-2015-5-88-91.

10. Yi-Ming Li, Yu-Heng Jia, Jiay-Yu Tsauo, Si Wang,

and Yong Peng. «Case Report: ST-Segment Elevation in a Man With Acute Pericarditis». *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020; 7: 609–691. DOI: 10.3389/fcvm.2020.609-691.

11. Chutani S., Imran N., Grubb B., and Kanjwal Y. «Propafenone induced Brugada-like ECG changes mistaken as acute myocardial infarction». *BMJ Case Reports*. 2009. DOI: 10.1136/bcr.12.2008.1389.

12. Agrawal A., Sayyida N., Penalver J.L., Ziccardi M.R. Acute Pancreatitis Mimicking ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Case Rep. Cardiol*. 2018. Oct. 24; 2018: 9382904. DOI: 10.1155/2018/9382904.

13. Ya-Min Hou, Peng-Xi Han, Xia Wu, Jing-Ru Lin, Fei Zheng, Lin Lin, and Rui Xu. «Myocarditis presenting as typical acute myocardial infarction: A case report and review of the literature». *World Journal of Clinical Cases*. 2020 Jan 26; 8 (2): 415–424. DOI:10.12998/wjcc.v8.i2.415.

14. Halushka M.K., Heide R.S.V. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc. Pathol*. 2021. Jan-Feb; 50: 107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300.

15. Elsoukkary S.S., Mostyka M., Dillard A., Berman D.R., Ma L.X., Chadburn A., Yantiss R.K., Jessurun J., Seshan S.V., Boreczuk A.C., Salvatore S.P. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*. 2021; 88: 56–68. doi.org/10.1159/000511325.

16. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., Villatore A., Vignale D., Cobelli F., Tresoldi M., Cappelletti A.M., Basso C., Godino C., Esposito A. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart J*. 2020; 41 (19): 1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286.

17. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19—A Case Series. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382: 2478–80. DOI: 10.1056/NEJMc2009020.

18. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattini D. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: *Clinical and Angiographic Outcomes*. *Circulation* 2020; 141: 2113–16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 340.66.616-001

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-114-117

### СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ЯТРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПОДКЛЮЧИЧНОЙ ВЕНЫ

<sup>1</sup>Баринов Е.Х., <sup>2</sup>Каченкова Е.С., <sup>3</sup>Кузнецова Н.К., <sup>4</sup>Мальцев А.Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>ГАОУ ВО «Московский государственный педагогический университет», Москва, Россия (119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1/1)

<sup>3</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

**Оптимизация и совершенствование системы здравоохранения в современной России являются ценностной установкой и социально-политическим ориентиром государства, определяющим мотивы поведения отдельного индивидуума, социальных групп и гражданского общества в целом. Несмотря на все положительные тенденции в сфере охраны здоровья населения, в современном состоянии здравоохранения не снижается уровень конфликтности, зачастую обусловленный неудовлетворенностью пациентов качеством оказываемой помощи. В данной статье приводится описание клинического и экстренного случая развития ятрогенной патологии, возникшей в результате ошибки, сделанной во время**

**проведения катетеризации подключичной вены, повлекшей осложнения в виде развития пневмоторакса на фоне синдрома полиорганной недостаточности, в результате чего и наступила смерть.**

Ключевые слова: ятрогения, пневмоторакс, реципиент почки, реанимационные мероприятия.

## **A CASE OF DEVELOPMENT OF IATROGENIC PATHOLOGY DURING CATHETERIZATION OF SUBCLAVIAL VEIN**

<sup>1</sup>Barinov E.Kh., <sup>2</sup>Kachenkova E.S., <sup>3</sup>Kuznetsova N.K., <sup>4</sup>Maltsev A.E.

<sup>1</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20/1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russia (119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya St., 1/1)

<sup>3</sup>Research Institute of Ambulance named after N.V. Sklifosovsky DZ of Moscow, Moscow, Russia (129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3)

<sup>4</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

**Improvement of the health care system is the highest goal and social value of the Russian government. Despite all the positive trends in the field of public health, conflict situations remain, often due to patients' dissatisfaction with the quality of care provided. The article below describes iatrogenic pathology caused by an error made during catheterization of the subclavian vein. It lead to the development of pneumothorax against the background of multiple organ failure syndrome and caused the patient's death.**

Keywords: iatrogeny, pneumothorax, kidney recipient, resuscitation measures.

### **Введение**

Изменения законодательной базы страны, касающиеся медицинской деятельности, и появление новых законов, регламентирующих права пациентов, привели к резкому росту числа исков пациентов по поводу качества и безопасности оказания медицинской помощи, о чем свидетельствуют сводные данные о количестве судебно-медицинских экспертиз по делам о правонарушениях медицинских работников в ряде регионов РФ за последние годы. Данному факту способствуют и такие обстоятельства, как стремительный рост темпов развития и внедрения в практику российских врачей современных технологий лечения, и в то же время некоторое отставание технической оснащенности лечебных учреждений, системы практической подготовки специалистов в соответствии с современными требованиями, а также реально существующий конфликт между требованиями и возможностями.

Здоровье человека является одной из основных ценностей и неотчуждаемым правом человека. Оптимизация и совершенствование системы здравоохранения в современной России, полностью ориентированные на сохранение здоровья населения, являются ценностной установкой и социально-политическим ориентиром государства, определяющим мотивы поведения отдельного индивидуума, социальных групп и гражданского общества в целом. Несмотря на все положительные тенденции в сфере охраны здоровья населения, в современном состоянии здравоохранения не снижается уровень конфликтности, зачастую обусловленной неудовлетворенностью пациентов качеством оказываемой помощи.

Конфликты в обществе – неизбежное социальное явление, однако именно в медицинских организациях они всегда требуют незамедлительного разрешения. К потенциальным отрицательным последствиям конфликтов при оказании медицинской помощи населению можно отнести экономические потери, моральные издержки, увеличение текучести кадров, неудовлетворенность, ухудшение социально-взаимодействия и коммуникаций, что в конечном

итоге ведет к удорожанию и снижению качества медицинской помощи [1, 2, 4–10].

Конфликты, возникающие в процессе оказания медицинской помощи населению, необходимо рассматривать в контексте социального конфликта. Социальный конфликт определяется как разновидность взаимодействия между индивидами, группами индивидов или социальными институтами. Специфика этого вида взаимодействия предполагает столкновение субъектов, обусловленное их стремлением к реализации своих целей и интересов. Социальные конфликты имеют место практически во всех областях общественной жизни, но могут они возникать и протекать как в области социального взаимодействия, так и в области права [1, 3, 4, 9].

При определении меры ответственности медицинских работников важным является точное установление характера дефекта оказания медицинской помощи и профессиональных ошибок. При рассмотрении указанных понятий в уголовном и гражданском судопроизводстве возникают большие затруднения, поскольку до настоящего времени нет единого мнения ни с медицинской, ни с юридической точки зрения, как правильно их расшифровать [1, 2, 4, 5].

Проблема дисфункции трансплантата, к сожалению, остается одним из первоочередных осложнений после трансплантации органов (в первую очередь, почек). Особенно следует отметить реципиентов с имеющимися хроническими заболеваниями, когда после пересадки органов происходит ухудшение состояния. Однако необходимо отметить факт ятрогении при проведении реанимационных мероприятий, когда неправильно проведенная реанимация приводит к осложнениям, несовместимым с жизнью [1, 3].

Цель настоящего клинико-экспертного наблюдения – представить осложнение, возникшее в результате ошибки во время проведения катетеризации подключичной вены. Проведен анализ клинического и экспертного случая развития ятрогенной патологии в результате ошибки во время проведения катетеризации подключичной вены, повлекшей осложнения в виде развития пневмоторакса, в результате чего и

наступила смерть пациентки.

### Клиническое наблюдение

Пациентка В., 36 лет, поступила в стационар с дисфункцией трансплантата почки и двусторонней пневмонией.

Из анамнеза: сахарный диабет первого типа, инсулинозависимый, тяжелое течение, неудовлетворительный гликемический контроль (гипергликемия – глюкоза 23 ммоль/л), диабетическая ретинопатия III степени, полинейропатия, ангиопатия, диабетическая стопа. Выраженный фиброз, гиалиноз и атрофия инсулярного аппарата и ткани поджелудочной железы; тяжелая микроангиопатия с диабетическим нефросклерозом, терминальная почечная недостаточность (5-я стадия). Заместительная терапия программным гемодиализом с 2017 года. Операция: «Алло-трансплантация трупной почки (левой) справа» от 24.06.2021. Иммуносупрессивная терапия.

Осложнения основного заболевания: прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз на фоне иммуносупрессивной терапии: диффузная двусторонняя крупноочаговая пневмония, абсцесс подкожно-жировой клетчатки левой паховой области. Острая дисфункция нефротрансплантата (по клиническим данным). Острая почечная недостаточность. В анамнезе имел место эпизод клинической смерти с реанимационными мероприятиями (из истории болезни).

При поступлении в стационар отмечалось ухудшение общего состояния больной, она была переведена в отделение реанимации по ухудшению дыхания и снижению АД до критических цифр. Установлен синдром полиорганной недостаточности. В отделении реанимации был осуществлен перевод на ИВЛ, проведена катетеризация правой подключичной вены.

В результате катетеризации правой подключичной вены была повреждена стенка вены, париетальной плевры, верхушки правого легкого с развитием ателектаза правого легкого. Диагностирован правосторонний пневмоторакс. У больной развилась прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность вследствие диссеминированного гистоплазмоза с преимущественным поражением легких.

Смерть пациентки с трансплантацией почки по поводу сахарного диабета I типа с преимущественным поражением почек наступила от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности вследствие диссеминированного гистоплазмоза с преимущественным поражением легких. Причиной же ятрогенной патологии явилось развитие повреждений стенки подключичной вены и ткани легкого, возникших при проведении катетеризации подключичной вены.

Все вышеизложенное было подтверждено при проведении патологоанатомического исследования. Был подтвержден факт развития ятрогенной патологии. В приказе МЗ РФ № 230 указано, что развитие ятрогенного заболевания выявляется при ухудшении состояния здоровья человека или возникновении нового заболевания, обусловленного неблагоприятными последствиями любых медицинских воздействий.

Родственники пациентки обратились в судебные инстанции с иском о возмещении материального ущерба и морального вреда. В ходе проведения судебного процесса была назначена комиссия судебно-медицинская экспертиза, которая полностью

подтвердила причину смерти и факт развития ятрогенной патологии. Судебный иск по возмещению материального ущерба и морального вреда был удовлетворен полностью.

### Заключение

Из данного материала следует, что попытка выполнения катетеризации подключичной вены привела к развитию ятрогенной патологии и смерти пациентки. Данные проблемы, связанные со смертностью населения, особенно от действия медицинского персонала, остаются актуальными и, к сожалению, не всегда легко верифицируемыми.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Баринов Е.Х. Потребности Гражданского судопроизводства в судебной медицине (монография). LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 с. [Barinov E. Kh. Potrebnosti Grazhdanskogo sudoproizvodstva v sudebnoi meditsine [Monograph]. LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 p. (In Russ.)]
2. Баринов Е.Х., Гецманова И.В., Поздеев А.Р. Практика применения специальных познаний судебной медицины в суде (монография). Москва: Проспект, 2017. 176 с. [Barinov E.Kh., Getsmanova I.V., Pozdeev A.R. Praktika primeneniya spetsial'nykh poznanii sudebnoi meditsiny v sude [Monograph]. Moscow: Prospekt; 2017. 176 p. (In Russ.)]
3. Баринов Е.Х., Каченкова Е.С. Ошибка проведения коронарографии, повлекшая смерть пациента // Медицинское право. Теория и практика. Москва, 2020. Том 5. № 2 (10). С. 55–58. [Barinov E.Kh., Kachenkova E.S. The error of the coronary angiography, which caused the death of the patient *Teoriya i praktika*. 2020; 5 (2–10): 55–58. (In Russ.)]
4. Зороастров О.М., Лоттер М.Г. К оценке компетенции судебно-медицинской экспертизы по «врачебному делу» // Судебно-медицинская экспертиза. 2009. Т. 52. № 1. С. 55–56. [Zoroastrov O.M., Lotter M.G. To evaluation of competence of forensic medicine examination on «medical cases». *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2009; 52 (1): 55–56. (In Russ.)]
5. Ерофеев С.В. Конфликт между пациентом и ЛПУ: поводы, анализ и предупреждение // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2011. № 4. С. 27–36. [Erofeev S.V. Conflict between the patient and LPU: reasons, analysis and warning. *Zamestitel' glavnogo vracha: lechebnaya rabota i meditsinskaya ekspertiza*. 2011; 4: 27–36. (In Russ.)]
6. Кравчик Д.Э., Хомякова А.В. Судебно-медицинская экспертиза по «врачебным» делам // Актуальные проблемы юридической науки: теория и практика. Сборник материалов XV международной научно-практической конференции. 2015. С. 73–74. [Kravchik D.E., Khomyakova A.V. Forensic medical examination on «medical» cases. Aktualnye problemy yuridicheskoi nauki: teoriya i praktika. Sbornik materialov XV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2015. P. 73–74. (In Russ.)]
7. Новоселов В.П. О проведении комиссионных и комплексных экспертиз по ненадлежащему оказанию медицинской помощи и роли судебно-медицинского эксперта // Вестник судебной медицины. 2014. Т. 3. № 1. С. 5–10. [Novoselov V.P. About Carrying out Commission and Complex Expertises of Inadequate Rendering Medical Care and a Role

of the Forensic Medical Experts in Them. *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2014; 3 (1): 5–10. (In Russ.)]

8. Челноков В.С., Ильина Е.В. Судебно-медицинские аспекты оценки деятельности медицинских работников // Верхневолжский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 36–38. [Chelnokov V.S., Il'ina E.V. Medico-legal aspects of evaluation of activity of health workers. *Upper Volga Medical Magazine*. 2014; 4: 36–38. (In Russ.)]

9. Кузнецов С.В., Селиванов Е.А., Пучков А.А., Лаврентьев В.П., Плотникова Т.А. Трехлетний опыт производства судебно-медицинских экспертиз оказания медицинской помощи собственными экспертными силами Главного следственного управления СК РФ по городу Санкт-Петербургу // Вестник Академии Следственного комитета Российской Федерации. 2017. № 1 (11).

С. 81–83. [Kuznetsov S.V., Selivanov E.A., Puchkov A.A., Lavrent'ev V.P., Plotnikova T.A. Three years of experience in the production of forensic medical examinations, the provision of medical care by the own expert forces of the Main Investigative Department of the RF IC in the city of St. Petersburg. *Vestnik akademii sledstvennogo komiteta Rossiiskoi Federatsii*. 2017; 1 (11): 81–83. (In Russ.)]

10. Никишцев И.Н., Морозов Ю.Е., Гусева С.В. Об отдельных аспектах проведения комиссионных судебно-медицинских экспертиз оценки качества оказания медицинской помощи // Судебная медицина. 2016. Т. 2. № 2. С. 100–101. [Nikishtsev I.N., Morozov Yu.E., Guseva S.V. On certain aspects of conducting commission forensic examinations of the quality of medical care. *Sudebnaya meditsina*. 2016; 2 (2): 100–101. (In Russ.)]

УДК 617-089.844

DOI 10.24412/2220-7880-2022-4-117-120

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОЛИТА

Сухаруков А.С., Нарезкин Д.В., Безалтынных А.А., Якубова Д.Д.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия (214019, ул. Крупской, 28), e-mail: aleks170994@yandex.ru

Нарушения мезентериального кровообращения – одна из актуальнейших проблем urgentной абдоминальной хирургии, сосудистой хирургии, гастроэнтерологии, колопроктологии. К сожалению, количество больных с каждым годом растет, а летальность не снижается. Синдром хронической мезентериальной ишемии, а именно его морфологическое проявление – ишемический колит, является потенциально опасным осложнением. Диагностика ишемического колита затруднена ввиду неспецифической клинической картины, в связи с чем потеря времени может привести к «абдоминальной катастрофе». В данной статье приведено описание клинического случая успешного лечения осложненного ишемического колита у пациентки, которая отмечала у себя клиническую симптоматику задолго до госпитализации в общехирургический стационар. Однако заболевание не было вовремя диагностировано, в результате чего больная была оперирована по экстренным показаниям. При исключении острой хирургической, в том числе и онкологической, патологии внимание должно акцентироваться на возможном наличии нарушения мезентериального кровотока.

Ключевые слова: мезентериальный тромбоз, ишемический колит, хирургическое лечение, профилактика.

## A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT FOR COMPLICATED CHRONIC ISCHEMIC COLITIS

Sukharukov A.S., Narezkin D.V., Bezalтынnykh A.A., Yakubova D.D.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (214019, Krupskaya St., 28), e-mail: aleks170994@yandex.ru

Disorders of mesenteric circulation are some of the most challenging problems of urgent abdominal surgery, vascular surgery, gastroenterology, coloproctology. Unfortunately, the number of patients with this condition is growing every year, and the mortality rate is not decreasing. The syndrome of chronic mesenteric ischemia, namely its morphological manifestation – ischemic colitis, is a potentially dangerous complication. Diagnosis of ischemic colitis is difficult due to the nonspecific clinical features, and therefore time loss can lead to an «abdominal catastrophe». This article describes a clinical case of successful treatment for complicated ischemic colitis in a patient who found out clinical symptoms long before hospitalization in a general surgical unit. However, the disease had not been diagnosed on time. As a result, the patient was operated due to emergency indications. With the exception of acute surgical, including oncological pathologies, one should focus on possible presence of mesenteric blood flow disturbance.

Keywords: mesenteric thrombosis, ischemic colitis, surgical treatment, prevention.

### Введение

Нарушения мезентериального кровообращения – актуальная и сложная проблема urgentной аб-

доминальной хирургии, терапии, гастроэнтерологии. Ишемический колит является потенциально летальным состоянием, верификация которого до развития

необратимых последствий значительно затруднена. Неправильная постановка диагноза, а значит и потеря времени, может привести к возникновению «абдоминальной катастрофы» [1, 2, 3]. Как правило, хроническое нарушение мезентериального кровообращения встречается у полиморбидных пациентов, имеющих многочисленные конкурирующие заболевания, в том числе мерцательную аритмию, сахарный диабет. Однако существует некоторая недооценка ситуации, так как по результатам аутопсий ишемическая колопатия различных отделов толстого кишечника отмечается у 70% умерших [4].

На сегодняшний день одной из самых сложных и тяжелых патологий в ургентной абдоминальной и сосудистой хирургии остается острое нарушение мезентериального кровообращения. В практике хирурга данная патология встречается до 7,6% наблюдений среди больных, госпитализированных в хирургические отделения [5,6]. Тяжелая патология в брюшной полости чаще всего развивается у лиц пожилого и старческого возраста, особенно женщин. Большинство таких пациентов с атеросклеротическим поражением мезентериальных сосудов не проявляют симптомов, поскольку для компенсации сниженного кровотока может формироваться выраженная коллатеральная сеть [7, 8].

Отсутствие патогномичных симптомов в первые часы заболевания приводит к тому, что синдром хронической мезентериальной ишемии протекает под маской других заболеваний и верный диагноз до операции устанавливается лишь в 18,6% наблюдений [9]. О чем свидетельствует и диагностика на догоспитальном этапе: значительное число больных направляется в стационар с диагнозом острой абдоминальной патологии: острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, а чаще острая кишечная непроходимость [10, 11].

Стертость клинической картины, трудности ранней диагностики нарушений мезентериального кровообращения, связанные с тяжелыми фоновыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обуславливают позднюю госпитализацию у 22,7% больных и запоздалое хирургическое вмешательство, нередко уже в условиях некротических изменений кишечника, системной воспалительной реакции и перитонита [12]. Перечисленные выше факторы являются причиной высокой смертности (от 59% до 93%) и послеоперационной летальности, достигающей 80,7% [13, 14].

Причем на начальных стадиях, когда ишемический колит носит хронический характер, процесс повреждения стенки толстой кишки является в некоторой степени обратимым. А значит, раннее выявление ишемических поражений толстой кишки и своевременно проведенное профилактическое лечение, по нашему мнению, смогут препятствовать возникновению острого нарушения мезентериального кровотока в толстой кишке.

С хирургических позиций, по материалам медицинской карты (№ 20980/21), изучено течение осложненного хронического ишемического колита у пациента старшей возрастной группы (80 лет), находившейся на лечении с 24.10.2021 по 19.11.2021 (26 койко-дней) в клинике госпитальной хирургии – в отделении колопроктологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смолен-

ска. Пациентка является городским жителем, пенсионером. Сопутствующая патология свидетельствовала о неблагоприятном коморбидном фоне со стороны сердечно-сосудистой системы – диагностированы: артериальная гипертензия, III стадия, риск 4; недостаточность кровообращения, II стадия, II функциональный класс, а также синусовая тахикардия.

#### *Клиническое наблюдение*

Пациентка О., 80 лет, поступила по экстренным показаниям в клинику госпитальной хирургии Смоленского государственного медицинского университета с клиникой кишечного кровотечения. При сборе анамнеза заболевания известно, что с момента поступления больной себя считает на протяжении суток, когда впервые отметила у себя незначительные боли в животе, выделение крови из заднего прохода. Самостоятельно принимала антисекреторные препараты (омепразол 20 мг х 2 раза в сутки). Однако положительного эффекта достигнуто не было. В связи с неэффективностью лечения бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в приемное отделение – госпитализирована по экстренным показаниям. При поступлении пациентка предъявляет жалобы на незначительный абдоминальный болевой синдром (преимущественно в мезогастрии слева), общую слабость. При оценке по шкале ВАШ болевой синдром составил 3 балла. *Per rectum*: тонус сфинктера снижен, патологических образований не достигается. На перчатке неизменная кровь. При поступлении показатели общего анализа крови: *Hg* – 4,54 х 10<sup>12</sup>, *Hb*-139 г/л, *Ht*-41,6. В приемном отделении для исключения источника кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта выполнено ФГДС – недостаточность кардии с вероятностью формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностный антральный гастрит. На УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. У пациентки заподозрено толстокишечное кровотечение, а малая эффективность консервативного лечения послужила показанием к выполнению видеокOLONоскопии с целью выявления источника кровотечения. На момент исследования: слизистая в области купола слепой кишки, восходящего отдела ободочной кишки незначительно отечна, сосудистый рисунок немного сглажен. В области печеночного изгиба просвет кишки сужен, слизистая с признаками значительного воспаления в виде усилившейся сглаженности сосудистого рисунка, очаговой эритемы, множественных эрозий и плоских язвенных дефектов неправильной формы, местами сливающихся, распространяющихся по всем стенкам ободочной кишки на протяжении от печеночного изгиба до уровня селезеночного изгиба, занимая от 1/3 до 2/3 окружности. Начиная от селезеночного изгиба и дистальнее – на протяжении нисходящего отдела ободочной кишки, верхней 1/3 сигмовидной кишки просвет резко сужается, гаустрация практически не определяется, сосудистый рисунок не прослеживается, слизистая резко отечна, серо-синюшного оттенка, с очагами некроза и обширным грязно-серым налетом фибрина. В области средней 1/3 сигмовидной кишки просвет несколько сужается, слизистая с признаками значительного воспаления в виде сглаженности сосудистого рисунка, очаговой эритемы, множественных эрозий и плоских язвенных дефектов неправильной формы, местами слива-



ющихся, распространяющихся по всем стенкам ободочной кишки, занимая до 1/3 окружности. В нижней 1/3 сигмовидной и прямой кишке слизистая визуально интактна. В сигмовидной кишке определяются единичные дивертикулы, устья – 0,3 см в диаметре, без признаков воспаления, кровотечения. Кишка плохо расправляется воздухом, атонична. При экстубации определяется дефект слизистой сигмовидной кишки, при детальном осмотре подозрение на перфоративное отверстие кишки в этой области. Заключение видеокколоноскопии: признаки ишемического колита (преимущественно левостороннее поражение, признаки перфорации стенки сигмовидной кишки). Единичные дивертикулы сигмовидной кишки. Атония кишечника.

Пациентка была прооперирована по экстренным показаниям. Операция выполнена 28.10.2021 (1250-1530) – «Лапаротомия, расширенная левосторонняя гемиколэктомия, дренирование брюшной полости». Протокол операции: под эндотрахеальным наркозом после обработки операционного поля выполнена срединная лапаротомия. Из брюшной полости выделился газ. По левому флангу живота и в малом тазу серозный выпот. Выполнена ревизия толстой кишки. Левая половина цианотична, стенка кишки инфильтрирована. На границе средней и нижней трети сигмовидной кишки по противобрыжечному краю выявлена перфорация до 1,0 см в диаметре, пролабирующая стенка некротизирована. Правая половина толстой кишки и поперечный отдел признаны жизнеспособными. Состояние расценено как ишемический колит с поражением в бассейне нижней брыжечной артерии, осложненный перфорацией толстой кишки. Учитывая отсутствие перитонита, решено выполнить резекцию толстой кишки с формированием анастомоза. Выполнена левосторонняя гемиколэктомия с пересечением толстой кишки проксимально на уровне средней трети поперечного отдела с сохранением *a.colica media*. Дистально резецирована на уровне верхней трети сигмовидной кишки (рис. 1). Сформирован трансверзо-сигмоанастомоз «конец-в-конец» двухрядными швами. Установлены трубчатый дренаж по левому флангу и перчаточный дренаж в малом тазу через контрапертуру в левой подвздошной области. Послойные швы на рану. Ас повязка.

Послеоперационный диагноз: ишемический колит с поражением в бассейне нижней брыжечной артерии. Осложнение: перфорация сигмовидной кишки.

При гистологическом исследовании (№ 19869-78) резецированной толстой кишки выявлены признаки ее ишемического поражения: гистологическая картина представлена стенкой кишки со слизистой толстокишечного типа (рис. 2). В слизистой отек, лимфогранулоцитарная инфильтрация. Подслизистый отек, местами определяются участки гранулоцитарной инфильтрации. Очагово слизистая толстой кишки имеет вид гомогенных эозинофильных масс с гранулоцитарной инфильтрацией, которая распространяется на стенку кишки. Заключение: перфорация стенки толстой кишки с очаговыми некрозами стенки кишки на фоне хронического ишемического колита. Морфологические признаки серозно-фибринозного перитонита.



Рис. 1. Вид резецированной кишки (слизистая «грязного» цвета)

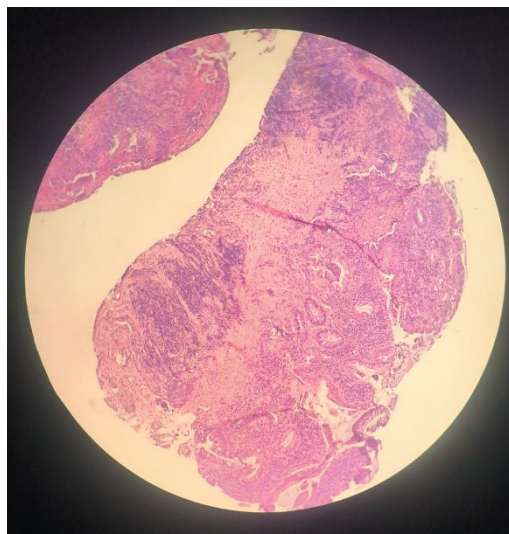


Рис. 2. Гистологический препарат. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×40

В послеоперационном периоде проводилось комплексное лечение: внутривенные инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов, введение наркотических (промедол 2% – 1,0 в/м) и ненаркотических (кеторолак 3% – 1,0 в/м) анальгетиков, антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 в/в х 1 р./д), гепаринотерапия (5 тыс. МЕ 4 р./день), введение ингибиторов протонной помпы (сначала в/в; далее – энтерально). Контрольный трубчатый силиконовый дренаж брюшной полости (малого таза) удален на 4-е сутки после операции. Проводились ежедневные перевязки, рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 14-е сутки. Пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга, терапевта, гастроэнтеролога поликлиники по месту жительства. Время нахождения в стационаре – 26 койко-дней.

## Обсуждение

В дальнейшем, при анализе амбулаторной карты больной (в частности, амбулаторной карты № 21681), установлено, что пациентка за 8 месяцев до госпитализации в стационар предъявляла жалобы на боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, а также периодическое выделение крови из заднего прохода при акте дефекации. Абдоминальные боли локализовались в мезогастральной области. С целью установления источника кровотечения, а также выявления причины болевого синдрома неоднократно различными специалистами (участковый терапевт, хирург, онколог) предлагалось выполнение видеокOLONOSКОПИИ. Однако от выполнения данной диагностической процедуры больная отказалась. Данная информация отражена в амбулаторной карте. Проводились симптоматическое лечение антисекреторными препаратами, анальгетическими, спазмолитическими препаратами, а также диета (исключение жирного, жареного, копченого, алкоголя). Лечение с кратковременной положительной динамикой.

Своевременное выполнение видеокOLONOSКОПИИ, а также дальнейшее акцентирование внимания на нарушении мезентериального кровотока позволило бы предотвратить развитие острого нарушения мезентериального кровообращения. Прослеживается необходимость выявления групп больных, предрасположенных к острому нарушению мезентериального кровообращения, на амбулаторном этапе для принятия мер по профилактике его возникновения.

## Выводы

1. Нарушение мезентериального кровообращения не имеет специфической клинической картины, что затрудняет раннюю диагностику заболевания.

2. Внедрение в амбулаторную практику УЗИ – доплерографии мезентериального кровотока позволит выявлять на амбулаторном этапе пациентов, имеющих предрасположенность к развитию «абдоминальной катастрофы», а дальнейшая ранняя госпитализация больных для проведения аортомезентерикографии позволит проводить профилактику мезентериального тромбоза.

3. Стоит тщательно обращать внимание на возможное наличие нарушения мезентериального кровообращения на амбулаторном этапе, выполнение видеокOLONOSКОПИИ еще амбулаторно позволит проводить своевременную диагностику ишемического колита. При раннем выявлении такой патологии можно избежать возможного развития острого нарушения мезентериального кровообращения.

4. Существует необходимость разработки и внедрения в клиническую практику неинвазивных, экономически выгодных методов диагностики синдрома хронической мезентериальной ишемии с целью предотвращения развития мезентериального тромбоза.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Битюков С.Л., Демиденко В.В. Результаты лечения острого мезентериального тромбоза в условиях общехирургического стационара // Морфологический альманах им.

В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17. № 1. С. 3–6. [Bityukov S.L., Demidenko V.V. Results of treatment of acute mesenteric thrombosis in a general surgical hospital. *Morfologicheskii al'manakh im. V.G. Koveshnikova*. 2019; 17 (1): 3–6. (In Russ.)]

2. Коровин А.Я., Андреева М.Б., Туркин Д.В., Трифанов Н.А. Комплексное лечение пациентов с острым артериальным мезентериальным тромбозом и перитонитом // Вестник хирургии. 2018. Т. 26. № 2. С. 179–187. [Korovin A.Ya., Andreeva M.B., Turkin D.V., Trifanov N.A. Comprehensive treatment of patients with acute arterial mesenteric thrombosis and peritonitis. *Vestnik khirurgii*. 2018; 26 (2): 179–187. (In Russ.)]

3. Нарезкин Д.В., Сухаруков А.С., Безалтынных А.А., Сергеев А.В. Анализ лечения больных с мезентериальным тромбозом, осложненным перитонитом, в условиях общехирургического стационара // Актуальные проблемы медицины. 2021. Т. 44. № 1. С. 99–108. [Narezkin D.V., Sukharukov A.S., Bezal'tynnykh A.A., Sergeev A.V. Analysis of treatment of patients with mesenteric thrombosis complicated by peritonitis in a general surgical hospital. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2021; 44 (1): 99–108. (In Russ.)]

4. Тимербулатов Ш.В., Гафарова А.Р. Острое нарушение мезентериального кровообращения // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Том 15. № 2. С. 78–82. [Timerbulatov Sh.V., Gafarova A.R. Acute mesenteric ischemia. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2020; 15 (2): 78–82. (In Russ.)]

5. Brandt L.J., Feuerstadt P., Longstreth G.F. et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am. J. Gastroenterol*. 2015; 110: 18.

6. Daniel G. Clair, M.D., Jocelyn M. Beach, M.D. Mesenteric Ischemia. *New Englan Journal of Medicine*. 2016. Mar. 10; 374 (10): 959–968.

7. Cubiella Fernandez J., NunezCalvo L., Gonzalez Vazquez E. et al. Risk factors associated with the development of ischemic colitis. *World. J. Gastroenterol*. 2010; 16: 4564–4569.

8. Cudnik M.T., Darbha S., Jones J., Macedo J., Stockton S.W., Hiestand B.C. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad. Emerg. Med*. 2013. Nov; 20 (11): 1087–100.

9. Сухаруков А.С., Нарезкин Д.В. Нерешенные вопросы диагностики острых нарушений мезентериального кровообращения // Вестник Ивановской медицинской академии. 2020; Т. 25. № 1. С. 40–42. [Sukharukov A.S., Narezkin D.V. Unresolved issues of diagnosis of acute disorders of mesenteric circulation. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2020; 25 (1): 40–42. (In Russ.)]

10. Gnanapandithan K., Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Current Gastroenterology Report*. 2020; 22 (4): 17.

11. Kärkkäinen J., Acosta S. Acute mesenteric ischemia (PART I) – Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017; 31 (1): 15–25.

12. Kolkman J.J., Bargeman M., Huisman A.B. et al. Diagnosis and management of splanchnic ischemia. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14: 7309–7320.

13. Mensink P.B., Hol L., Borghuis-Koertshuis N. et al. Transient postprandial ischemia is associated with increased intestinal fatty acid binding protein in patients with chronic gastrointestinal ischemia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 21: 278–282.

14. Yadav S., Dave M., Edakkanambeth Varayil J. et al. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13: 731.

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ 2615.  
Подписано в печать 1.09.2022. Дата выхода в свет СМИ: 8.09.2022. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».  
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.  
[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)