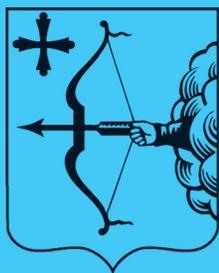


ISSN 2220-7880 (Print)  
ISSN 2686-9861 (Online)



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

1(85).2025



## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л. М. Железнов

### Редакция журнала:

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., профессор М. П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н. А. Макарова

Переводчик

к.м.н., доцент И. Г. Суетина

Технический редактор

В. А. Кренева

Заведующий редакцией

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. Иллек, 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. Цапок, д.м.н., профессор; Е. Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** В. И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В. П. Адашкевич, 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); С. В. Налетов, д.м.н., профессор (Россия); О. С. Налетова, д.м.н. (Россия); Г. М. Насыбуллина, 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: [vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv](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: [vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv](http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv).

**Подписано в печать:** 21.03.2025.

**Дата выхода в свет СМИ:** 28.03.2025.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2025

© 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 (science editor) M. P. Razin, MD, DMSci., professor  
Executive editor N. A. Makarova, MD, DBSci., professor  
Translator I. G. Suetina, PhD, associate professor  
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. Mal'chikova, 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'yov, 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. Malt'sev, MD, DMSci., professor (Russia); I. V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); S. V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); O. S. Nalyotova, MD, DMSci. (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'yov, 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 № ПИИ 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 370579.

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: [vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv](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 [vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv](http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv).

**Signed to the press:** 21.03.2025.

**Date of publication:** 28.03.2025.

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Веденская С. С., Буров Г. Л., Смоленская О. Г. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НИЗКИМИ ДОЗАМИ РИВАРОКСАБАНА .....	4
Гурьева В. А., Борисова О. Г., Дударева Ю. А. ОЦЕНОЧНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕГРЕССА МИОМЫ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ .....	8
Колесникова Н. Г., Сварич В. Г., Агафонова К. В., Гаудалупе С. М., Сорокин М. П., Жучков М. М. ВИДЕОДЕФЕКТОСКОПИЯ ПРИ МЕГАРЕКТУМ У ДЕТЕЙ .....	12
Сапожникова И. Е., Рубцова М. М. РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ОСНОВАНИИ ШКАЛЫ FINDRISK У ЛИЦ, ОБРАЩАВШИХСЯ НА АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ .....	15
Таскина Е. С., Мудров В. А., Михайлова А. А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИВЫЧНО-ИЗБЫТОЧНОГО НАПРЯЖЕНИЯ АККОМОДАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ МИОПИИ. ..	22
Черенова Л. П., Василькова В. В., Хок М. М., Черенов И. В., Калиновская Н. И. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРИ И АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ .....	30
Шершнева М. В., Ильин М. В. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И РАЗВИТИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА .....	36

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Бибик Е. Ю., Бухтоярова Д. Р., Кривоколыско С. Г. ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МАЛОТОКСИЧНЫХ ОБРАЗЦОВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ И ПИРИДОТИАДИАЗИНОВ .....	41
Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Лужбина Р. В. ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА ГЕМОСТАЗА, СУРФАКТАНТА И ВОДНОГО БАЛАНСА ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МОЗГА .....	46
Макова Ф. К., Гридницкая В. Л., Козырева Ф. У., Туаева И. Ш. ОЦЕНКА ПОДГОТОВЛЕННОСТИ К ВЫПОЛНЕНИЮ КОМПЛЕКСА ГТО ДОШКОЛЬНИКАМИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ .....	51
Спицин А. П., Резцов О. В., Княжев И. С. КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТРЕВОЖНОСТИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ .....	55
Частоедова И. А. ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ, КАЧЕСТВА СНА И ТРЕВОЖНОСТИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ ПЕРИОД .....	60

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Бугаков А. С., Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Рудаков М. А., Рудакова А. Ю. ПРИОРИТЕТНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВЕ микроРНК .....	64
Горелкина В. И., Чижикова И. О., Горностаев Д. В., Шигеев В. Б., Шигеев С. В. ЖИРОВАЯ ЭМБОЛИЯ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	69
Жакота Д. А., Сафонова М. О. ВЫБОР РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ МАССЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ДЛЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ .....	75
Зотов П. Б., Гарагашева Е. П., Зотова О. П. ТРАВМАТИЗМ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ НЕФТЕГАЗОВОЙ ОТРАСЛИ .....	79
Таскина Е. С., Кибалина И. В., Мудров В. А. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....	84

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аксельров М. А., Разин М. П., Минаев С. В., Алиев Ф. Ш., Емельянова В. А., Алиев В. Ф., Аксельров Е. М. «БАМПЕР-СИНДРОМ» ПРИ ГАСТРОСТОМИИ МЕТОДОМ «PUSH». ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ .....	90
Баринев А. Е., Фокина Е. В., Баринев Е. Х., Мальцев А. Е. ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СОЦИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАВМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ .....	92
Леонтьева О. Ю., Зубова М. М., Токарева Е. М., Дмитрива Х. М., Юскова А. А. ТОКСОПЛАЗМОЗ И САРКОМА КАПОШИ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ .....	94
Симонова Ж. Г. ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ 33 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....	98
Чупров А. Д., Пидодний Е. А. БЕЛОТОЧЕЧНЫЙ РЕТИНИТ, ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ RLVPI (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) .....	102
Шамик В. Б., Новошинов Г. В., Биналиев И. О., Шилев Г. Л. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОТМОРОЖЕНИЯ КИСТЕЙ И СТОП III-IV СТЕПЕНИ У ПОДРОСТКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) .....	105

# CONTENTS

## CLINICAL MEDICINE

Vedenskaya S. S., Burov G. L., Smolenskaya O. G. ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS UNDERGOING LOW-DOSE RIVAROXABAN THERAPY.....	4
Gur'yeva V. A., Borisova O. G., Dudareva Yu. A. ASSESSMENT CRITERIA FOR UTERINE FIBROID REGRESSION AFTER UTERINE ARTERY EMBOLIZATION .....	8
Kolesnikova N. G., Svarich V. G., Agafonova K. V., Gaudalupe S. M., Sorokin M. P., Zhuchkov M. M. USING VIDEODEFECOGRAPHY IN CHILDREN WITH MEGARECTUM .....	12
Sapozhnikova I. E., Rubtsova M. M. USING THE FINDRISK SCALE FOR DIABETES MELLITUS RISK AS-SESSMENT IN INDIVIDUALS SEEKING MEDICAL ASSISTANCE: AGE AND GENDER PICULIARITIES.....	15
Taskina E. S., Mudrov V. A., Mikhailova A. A. USING NEURAL NETWORKS TO PREDICT EFFICIENCY OF ACCOMMODATIVE SPASM THERAPY FOR MYOPIA.....	22
Cherenova L. P., Vasil'kova V. V., Khok M. M., Cherenov I. V., Kalinovskaya N. I. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MEASLES AND ASTRAKHAN SPOTTED FEVER AT THE PRESENT STAGE.....	30
Shereshneva M. V., Il'yin M. V. METABOLIC STATUS AND DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING MYOCARDIAL REVASCLARIZATION .....	36

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Bibik E. Yu., Bukhtoyarova D. R., Krivokolysko S. G. EFFECT OF NEW 1,4-DIHYDROPYRIDINE AND PYRIDOTHIAZINE DERIVATIVES ON SURVIVAL IN A RAT MODEL OF FAECAL PERITONITIS .....	41
Lukina S. A., Timofeeva M. R., Luzhbins R. V. DYSREGULATORY DISORDERS OF HEMOSTASIS, SURFACTANT AND WATER BALANCE OF THE LUNGS IN THE DYNAMICS OF PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING OF THE BRAIN .....	46
Makoeva F. K., Gritsinskaya V. L., Kozyreva F. U., Tueva I. Sh. ASSESSMENT OF PHYSICAL READINESS OF PRESCHOOL CHILDREN WITH DIFFERENT BIOLOGICAL MATURATION LEVEL FOR "READY FOR LABOUR AND DEFENSE" SPORTS ROUTINE.....	51
Spitsin A. P., Reztsov O. V., Knyazhev I. S. CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF ANXIETY AND HEART RATE VARIABILITY IN STUDENTS WITH INTENSIVE COGNITIVE ACTIVITY .....	55
Chastoedova I. A. ASSESSMENT OF SLEEP DURATION, QUALITY AND ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS DURING THE EXAMINATION SESSION .....	60

## LITERATURE REVIEW

Bugakov A. S., Grebnev D. Yu., Maklakova I. Yu., Rudakov M. A., Rudakova A. Yu. THE USE OF MicroRNA-BASED DRUGS FOR THE TREATMENT OF MELANOMA .....	64
Gorelkina V. I., Chizhikova I. O., Gornostaev D. V., Shigeev V. B., Shigeev S. V. FAT EMBOLISM: HISTORY AND MODERN DEVELOPMENT OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS .....	69
Zhakota D. A., Safonova M. O. REFERENCE VALUES FOR FETAL AND NEONATAL ORGAN WEIGHT IN PATHOLOGY INVESTIGATION .....	75
Zotov P. B., Garagasheva E. P., Zotova O. P. OIL AND GAS INDUSTRY INJURIES.....	79
Taskina E. S., Kibalina I. V., Mudrov V. A. PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF OPHTHALMOLOGICAL DISORDERS IN PREECLAMPSIA.....	84

## CLINICAL CASE

Aksel'rov M. A., Razin M. P., Minaev S. V., Aliev F. Sh., Emel'yanova V. A., Aliev V. F., Aksel'rov E. M. MANAGEMENT OF TWO CASES OF BURIED GASTROSTOMY BUMPER SYNDROME USING THE "PUSH" TECHNIQUE.....	90
Barinov A. E., Fokina E. V., Barinov E. Kh., Mal'tsev A. E. EXPERT ASSESSMENT OF FUNCTIONAL ABNORMALITIES, DISABILITIES AND SOCIAL CONSEQUENCES RESULTING FROM MUSCULOSKELETAL INJURIES .....	92
Leontyeva O. Yu., Zubova M. M., Tokareva E. M., Dmitriya K. M., Yuskova A. A. TOXOPLASMOSIS AND KAPOSI SARCOMA IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS: CLINICAL CASES .....	95
Simonova Zh. G. CLINICAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN A 33-YEAR-OLD FEMALE PATIENT: A CASE REPORT.....	98
Chuprov A. D., Pidodny E. A. RETINITIS PUNCTATA ALBESCENS CAUSED BY THE RLBPI GENE MUTATION (A CASE REPORT) .....	102
Shamik V. B., Novoshinov G. V., Binaliev I. O., Shilov G. L. COMPREHENSIVE TREATMENT OF III-IV DEGREE FROSTBITE OF HANDS AND FEET IN A TEENAGER (A CLINICAL OBSERVATION).....	105

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НИЗКИМИ ДОЗАМИ РИВАРОКСАБАНА

*Веденская С. С., Буров Г. Л., Смоленская О. Г.*

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: ssveden@yandex.ru

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклерозом (МФА) применение двойной антитромбоцитарной терапии может снизить риск ишемических событий. Применение пероральных антикоагулянтов неоднозначно влияет на качество жизни (КЖ) в связи с возможными осложнениями. Цель: оценить влияние низких доз ривароксабана на КЖ у пациентов с АГ и МФА. В исследование были включены 219 пациентов (средний возраст – 59,4±8,01 года), все имели МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50%), у 110 пациентов была контролируемая АГ II стадии (1-я группа), у 109 пациентов – контролируемая АГ III стадии и атеротромботический ишемический инсульт в анамнезе (2-я группа). Пациенты каждой группы методом конвертов были рандомизированы на две подгруппы: ривароксабан – 2,5 мг 2 раза/сутки + ацетилсалициловая кислота (АСК) – 75 мг; и АСК в монотерапии в дозе 75 мг/сутки. Период лечения составил 6 месяцев. Качество жизни больных до лечения и через 6 месяцев изучено с помощью опросника SF-36. Пациенты, принимающие ривароксабан, через 6 месяцев после лечения имели более высокие баллы КЖ по сравнению с исходными характеристиками по всем шкалам SF-36, включающим физические и психические компоненты здоровья как внутри каждой подгруппы, так и между подгруппами. Низкие дозы ривароксабана улучшают КЖ у пациентов с АГ и МФА. Оценка КЖ необходима для своевременного вмешательства с целью улучшения стратегии у пациентов с АГ и МФА.

Ключевые слова: качество жизни, артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, ривароксабан.

## ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS UNDERGOING LOW-DOSE RIVAROXABAN THERAPY

*Vedenskaya S. S., Burov G. L., Smolenskaya O. G.*

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: ssveden@yandex.ru

In patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerosis (MFA), the use of dual antiplatelet therapy (DAPT) can reduce the risk of ischemic events. The use of oral anticoagulants remains a controversial issue due to possible complications. Our research aims to evaluate the effect of low-dose rivaroxaban on the quality of life (QOL) in patients with AH and MFA. The study included 219 patients (the average age is 59.4±8.01 years). All the patients had MFA with hemodynamically insignificant stenoses (up to 50%). 110 patients had stage 2 controlled hypertension (group 1), 109 patients had stage 3 controlled hypertension and a history of atherothrombotic ischemic stroke (group 2). The patients in each group were randomly divided into two subgroups based on the treatment: low-dose rivaroxaban (2.5 mg, 2 times per day + acetylsalicylic acid (ASA) (75 mg); ASA monotherapy (75 mg per day). The study treatment period was 6 months. The patient's quality of life before and after the treatment was analyzed using the SF-36 questionnaire. The patients taking rivaroxaban had higher QOL scores after the 6-month treatment. Low-dose rivaroxaban therapy improves QOL in patients with hypertension and MFA. QOL assessment is necessary for timely intervention to improve treatment strategy in patients with AH and MFA.

Keywords: quality of life, arterial hypertension, multifocal atherosclerosis, rivaroxaban.

### Введение

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклерозом (МФА), несмотря на наличие эффективных методов лечения (антигипертензивная, гиполипидемическая и антиагрегантная терапия), по-прежнему подвержены высокому риску как первичных, так и рецидивирующих ишемических событий. Для снижения остаточного риска, который присутствует у этих пациентов, необходимы новые терапевтические стратегии. До недавнего времени считалось, что активация и агрегация тромбоцитов играют доминирующую роль в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза,

но в последнее время накопились данные о вкладе коагуляционного звена в эти процессы [1]. Недавние исследования у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как COMPASS [2] и VOYAGERPAD [3], продемонстрировали пользу добавления низкой дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) к стандартному лечению для профилактики сердечно-сосудистых событий. Лечение пероральными антикоагулянтами может оказывать влияние на восприятие качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, поскольку такая терапия способствует изменениям в жизни пациента, не приводя к очевидному клиническому улуч-

шению [4]. При использовании антикоагулянтов прием дополнительных лекарственных препаратов, а также страх осложнений могут ухудшать КЖ [5]. Исследование, опубликованное в начале девяностых годов, показало негативное влияние пероральных антикоагулянтов на оценку состояния здоровья пациентов из-за побочных эффектов [6]. В более поздних исследованиях пациенты продемонстрировали положительное восприятие относительно КЖ при лечении пероральными антикоагулянтами [4]. Широкое использование в последнее время стратегии двойного ингибирования системы гемостаза, включающей антиагрегантные препараты и антикоагулянты, а также неоднозначное влияние последних на КЖ определило цель исследования.

Цель: оценить влияние низких доз ривароксабана на качество жизни у пациентов с АГ и МФА.

### Материал и методы

В исследование были включены 219 пациентов (средний возраст – 59,4±8,01 года), все имели МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50%), у 110 пациентов была контролируемая АГ II стадии (1-я группа), у 109 пациентов – контролируемая АГ III стадии и атеротромботический ишемический инсульт в анамнезе (2-я группа). Для достижения контроля АД все пациенты получали антигипертензивную терапию, включающую основные классы препаратов, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота (АСК) – 75 мг) в монотерапии. Исследование одобрено Этическим комитетом (протокол от 19.11.2021 № 10) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты с любым соматическим заболеванием в стадии обострения, значимые когнитивные нарушения, способные повлиять на качество заполнения опросника, противопоказания к приему ривароксабана, сопутствующие заболевания, способные значительно повысить риск развития кровотечения (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, крупные кровотечения в анамнезе, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в больших дозах).

Все пациенты не имели высокого риска кровотечений. В настоящее время нет единой шкалы для определения риска кровотечений, поэтому мы не включали пациентов с заранее известным высоким риском кровотечений. Всем пациентам проводили исследование кала на скрытую кровь и устраняли потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений. При возникновении кровотечений мы ориентировались на критерии Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

Диагноз АГ устанавливался на основании Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 [7]. Диагноз МФА устанавливался при атеросклеротическом поражении двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна, а также брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Кальцинированные атеросклеротические бляшки были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям.

Пациенты каждой группы методом конвертов были рандомизированы на две подгруппы: в группе 1

подгруппа 1a (n=55) принимала ривароксабан – 2,5 мг 2 раза/сутки + АСК – 75 мг; подгруппа 1b (n=55) – АСК в монотерапии в дозе 75 мг/сутки. В группе 2 подгруппа 2a (n=55) получала ривароксабан – 2,5 мг 2 раза/сутки + АСК – 75 мг, подгруппа 2b (n=54) – АСК в монотерапии в дозе 75 мг/сутки. Всем пациентам к схемам лечения был добавлен ингибитор протонной помпы. Каждый месяц проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений, 1 раз в 3 месяца или чаще при необходимости анализировались уровень гемоглобина и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Период лечения составил 6 месяцев.

Для оценки КЖ всем пациентам было предложено заполнить опросник состояния здоровья SF-36 до лечения ривароксабаном и через 6 месяцев после терапии. Опросник SF-36 включает в себя восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH). Каждая шкала была перекодирована соответствующим образом, диапазон оценок для всех шкал SF-36 составил 0–100 баллов. Шкалы SF-36 могут быть объединены в сводные баллы физического (PH) и психического (MH общий) компонентов здоровья [8]. Первые четыре шкалы (PF, RP, BP, GH) наиболее сильно коррелируют с PH, в то время как последние четыре шкалы (VT, SF, RE, MH) связаны с MH общим. Диапазон оценок для итоговых физического и психического компонентов составляет 50±10 баллов [9].

Статистический анализ был проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. Данные после проверки на нормальность распределения представлены как медиана (Me) и межквартильный диапазон (25%; 75%). Для парного сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Уилкоксона. Статистические данные считали значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Показатели КЖ у пациентов подгрупп 1a, 1b, 2a и 2b на исходном уровне представлены в таблице 1.

В исходном состоянии КЖ пациентов подгрупп 1a и 1b различалось по жизненной активности, социальному функционированию и психическому здоровью, которые были несколько выше у пациентов подгруппы 1b. Показатели КЖ у пациентов подгрупп 2a и 2b не имели значимых различий на момент включения.

На следующем этапе сравнивались показатели КЖ в подгруппах 1a и 2a на фоне лечения ривароксабаном (табл. 2).

Пациенты подгруппы 1a через 6 месяцев лечения ривароксабаном имели более высокие баллы по сравнению с исходными характеристиками по всем шкалам SF-36, включающим физические и психические компоненты здоровья. Такая же закономерность отмечалась среди пациентов, перенесших инсульт и получавших лечение ривароксабаном: шесть шкал и два итоговых компонента (PH и MH общий) были значимо выше после лечения ривароксабаном. Показатель GH несколько снизился на фоне лечения ривароксабаном у пациентов обеих групп.

Также было проведено сравнение показателей КЖ у пациентов без терапии ривароксабаном (табл. 3).

Параметры КЖ у пациентов на исходном уровне

Шкала	Подгруппа		P 1a-1b	Подгруппа		P 2a-2b
	1a	1b		2a	2b	
PF	87,6 (85; 95)	89,8 (85; 95)	0,06	81,3 (75; 85)	81,6 (75; 86,3)	0,86
RP	71,8 (50; 100)	74,5 (50; 100)	0,61	76,4 (50; 100)	70,8 (50; 100)	0,31
BP	93,5 (84; 100)	96,02 (84; 100)	0,23	98,8 (84; 100)	98,4 (84; 100)	0,67
GH	55,9 (50; 62)	58,07 (52; 62)	0,14	55,9 (52; 62)	53,1 (49,3; 60)	0,07
VT	53,9 (45; 65)	59,3 (50; 65)	0,02	52,6 (50; 60)	52,2 (45; 60)	0,79
SF	95,2 (87,5; 100)	98 (87,5; 100)	0,03	98,2 (95; 100)	96,3 (87,5; 100)	0,17
RE	73,9 (66,7; 100)	82,9 (66,7; 100)	0,07	81,8 (66,7; 100)	74,7 (33,3; 100)	0,18
MH	64 (60; 72)	68,4 (64; 72)	0,01	63,7 (60; 68)	61,9 (60; 68)	0,15
PH	51,6 (48,9; 55,2)	52 (48,3; 55,1)	0,66	51,2 (48,7; 54,7)	50,9 (47,9; 54,3)	0,73
МН общий	46,1 (42,3; 50,7)	47,1 (47,5; 51,6)	0,09	47,5 (45,3; 50,3)	46 (41,3; 50,6)	0,11

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%).

Таблица 2

Динамика КЖ на фоне лечения ривароксабаном в подгруппах 1a и 2a

Шкала	Подгруппа 1a (n=55)		P	Подгруппа 2a (n=55)		P
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
PF	87,6 (85; 95)	94,1 (90; 95)	<0,001	81,3 (75; 85)	90,5 (85; 95)	<0,001
RP	71,8 (50; 100)	95,5 (50; 100)	<0,001	76,4 (50; 100)	93,6 (75; 100)	<0,001
BP	93,5 (84; 100)	99,7 (80; 100)	<0,001	98,8 (84; 100)	99,7 (84; 100)	0,08
GH	55,9 (50; 62)	55,8 (47; 62)	0,75	55,9 (52; 62)	52 (42; 57)	<0,001
VT	53,9 (45; 65)	61 (55; 65)	<0,001	52,6 (50; 60)	57,4 (55; 60)	<0,001
SF	95,2 (87,5; 100)	99,3 (87,5; 100)	<0,001	98,2 (95; 100)	99,3 (87,5; 100)	0,10
RE	73,9 (66,7; 100)	95,2 (66,7; 100)	<0,001	81,8 (66,7; 100)	93,9 (66,7; 100)	<0,001
MH	64 (60; 72)	68,9 (68; 72)	<0,001	63,7 (60; 68)	66,8 (64; 72)	<0,001
PH	51,6 (48,9; 55,2)	54,4 (53; 55,7)	<0,001	51,2 (48,7; 54,7)	53 (51,7; 54,7)	<0,001
МН общий	46,1 (42,3; 50,7)	49,7 (47,9; 52)	<0,001	47,5 (45,3; 50,3)	49 (47,3; 50,9)	0,002

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%).

Таблица 3

Динамика КЖ исходно и через 6 месяцев в подгруппах 1b и 2b

Шкала	Подгруппа 1b (n=55)		P	Подгруппа 2b (n=55)		P
	исходно	через 6 мес.		исходно	через 6 мес.	
PF	89,8 (85; 95)	92,3 (90; 95)	<0,001	81,6 (75; 86,3)	84,2 (80; 90)	<0,001
RP	74,5 (50; 100)	76,4 (50; 100)	0,29	70,8 (50; 100)	80,1 (75; 100)	<0,001
BP	96,02 (84; 100)	97,6 (84; 100)	0,07	98,4 (84; 100)	99 (62; 100)	0,16
GH	58,07 (52; 62)	55 (47; 62)	0,02	53,1 (49,3; 60)	41,9 (32; 52)	<0,001
VT	59,3 (50; 65)	59,5 (50; 65)	0,69	52,2 (45; 60)	53,3 (50; 60)	0,02
SF	98 (87,5; 100)	98,2 (87,5; 100)	0,56	96,3 (87,5; 100)	97,2 (87,5; 100)	0,10
RE	82,9 (66,7; 100)	85,5(66,7; 100)	0,74	74,7 (33,3; 100)	82,1 (66,7; 100)	0,002
MH	68,4 (64; 72)	68,7 (64; 72)	0,55	61,9 (60; 68)	62,4 (60; 68)	0,09
PH	52 (48,3; 55,1)	52,2 (49,8; 54,8)	0,81	50,9 (47,9; 54,3)	50,6 (47,6; 53,8)	0,21
МН общий	47,1 (47,5; 51,6)	49,1 (47,5; 52,3)	0,80	46 (41,3; 50,6)	46,8 (45,3; 50,3)	0,37

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%).

У пациентов подгруппы 1b отмечалось улучшение КЖ только по физическому функционированию. Пациенты подгруппы 2b сообщили о лучшем КЖ по шкалам физического здоровья. Показатель общего состояния здоровья существенно снизился у пациентов обеих групп.

На заключительном этапе через 6 месяцев в каждой группе проведено сравнение показателей КЖ среди

пациентов, получавших комбинированную терапию (АСК + ривароксабан) и монотерапию АСК (табл. 4).

Согласно представленным данным, в подгруппе 1a были обнаружены существенные различия в физических компонентах КЖ после терапии ривароксабаном. Также у пациентов на терапии АСК + ривароксабан значительно улучшалось ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. У пациентов с перенесен-

Показатели КЖ в подгруппах наличия/отсутствия ривароксабана

Шкала	Подгруппа		P	Подгруппа		P
	1a	1b		2a	2b	
PF	94,1 (90; 95)	92,3 (90; 95)	0,10	90,5 (85; 95)	84,2 (80; 90)	<0,001
RP	95,5 (50; 100)	76,4 (50; 100)	<0,001	93,6 (75; 100)	80,1 (75; 100)	0,002
BP	99,7 (80; 100)	97,6 (84; 100)	0,03	99,7 (84; 100)	99 (62; 100)	0,54
GH	55,8 (47; 62)	55 (47; 62)	0,57	52 (42; 57)	41,9 (32; 52)	0,001
VT	61 (55; 65)	59,5 (50; 65)	0,41	57,4 (55; 60)	53,3 (50; 60)	0,005
SF	99,3 (87,5; 100)	98,2 (87,5; 100)	0,11	99,3 (87,5; 100)	97,2 (87,5; 100)	0,002
RE	95,2 (66,7; 100)	85,5 (66,7; 100)	0,02	93,9 (66,7; 100)	82,1 (66,7; 100)	0,005
MH	68,9 (68; 72)	68,7 (64; 72)	0,93	66,8 (64; 72)	62,4 (60; 68)	<0,001
PH	54,4 (53; 55,7)	52,2 (49,8; 54,8)	<0,001	53 (51,7; 54,7)	50,6 (47,6; 53,8)	0,002
MH общий	49,7 (47,9; 52)	49,1 (47,5; 52,3)	0,41	49 (47,3; 50,9)	46,8 (45,3; 50,3)	0,006

Примечание: данные представлены в виде Me (25%; 75%).

ным инсультом полученные результаты продемонстрировали значительное улучшение КЖ практически по всем аспектам в группе вмешательства.

### Обсуждение

Применение двойной антитромбоцитарной терапии может улучшить КЖ пациентов с АГ и МФА. В настоящем исследовании пациенты подгруппы 1a и 2a имели более высокие показатели КЖ, связанного со здоровьем, что согласуется с результатами другого исследования, в котором комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК в дозе 75–100 мг в течение двух месяцев у больных ИБС ассоциировалось с улучшением КЖ [11]. Однако в других работах, аналогичных профилю пациентов в исследовании COMPASS, не было получено различия по КЖ у пациентов в группе, принимавшей ривароксабан плюс аспирин и в группе, принимавшей только аспирин [11, 12]. Улучшение КЖ при приеме ривароксабана может быть связано с его основным прямым антикоагулянтным эффектом. Ривароксабан, кроме того, что ингибирует фактор Ха, имеет синергичный эффект с АСК и может воздействовать на оба пути коагуляции: агрегацию тромбоцитов и образование тромбина [13]. Дополнительные позитивные эффекты ривароксабана, выходящие за рамки антикоагуляции, могут быть обусловлены торможением процессов атерогенеза и воспаления. Ривароксабан влияет на атерогенез за счет нескольких механизмов: снижение активации макрофагов [14], подавление воспаления и ингибирование экспрессии толл-подобного рецептора 4, который играет существенную роль в образовании атеросклеротической бляшки [15]. Кроме того, ривароксабан уменьшал воспалительную реакцию в ишемическом очаге головного мозга [16]. Показано защитное действие ривароксабана на эндотелий сосудов [17], а также уменьшение гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов [18]. Таким образом, ривароксабан оказывал не только антикоагулянтное действие, **приводящее к нормализации реологии**, но и обладал и положительными плейотропными эффектами **в виде нормализации функции эндотелия, чем можно объяснить его влияние на улучшение КЖ**.

Пациенты подгруппы 1b, находящиеся на монотерапии АСК, отмечали незначительное улучшение КЖ, в основном по физическим параметрам, а со стороны психического компонента не было положительных из-

менений. Коррекция антигипертензивной, гиполипидемической терапии и постоянное наблюдение за пациентами могли привести к улучшению КЖ спустя 6 месяцев, но ежедневный прием лекарств и опасения по поводу других осложнений, вызванных АГ, могут увеличивать психологическую нагрузку и снижать КЖ [19]. Кроме того, некоторые пациенты, возможно, не воспринимали АГ и МФА как заболевания, которые могут вызвать серьезные осложнения, и оценивали свое КЖ на нормальном или высоком уровне [20]. Среди пациентов подгруппы 2b также улучшалось КЖ, связанное с физическим компонентом. В первый месяц после инсульта КЖ значительно ухудшается [21]. Однако через 6 месяцев при надлежащем медицинском уходе, а также социальной и психологической поддержке КЖ достигает уровня выше среднего [22]. На КЖ могут влиять разные факторы, в том числе побочные эффекты лечения. В настоящем исследовании регистрировалась низкая частота побочных эффектов: малые кровотечения отмечались у 4 (1,8%) пациентов на терапии АСК + ривароксабан. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента. Таким образом, терапия пероральными антикоагулянтами положительно влияла на КЖ пациентов с АГ и МФА.

### Заключение

Низкие дозы ривароксабана могут стать важной терапевтической составляющей для лечения пациентов с АГ и МФА, потенциально улучшая сердечно-сосудистые исходы и снижая риск повторных ишемических осложнений. Пациенты, принимающие двойную антитромботическую терапию, продемонстрировали положительное восприятие КЖ после завершения лечения низкими дозами ривароксабана. Оценка КЖ подчеркивает необходимость уделять особое внимание физическому и психическому здоровью пациентов, принимающих антикоагулянты, с целью своевременного вмешательства для улучшения стратегии у пациентов с АГ и МФА.

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

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература/References

1. Rocha B.M.L., da Cunha G.J.L., Aguiar C.M.T. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021; 11 (1): 130–141. DOI: 10.21037/cdt-20-859.
2. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017, Oct. 5; 377 (14): 1319–1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118.
3. Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S. et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (21): 1994–2004. DOI: 10.1056/NEJMoa2000052.
4. Almeida G. de Q., Noblat L. de A., Passos L. C., do Nascimento H.F. Quality of life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011; 9: 91. DOI: 10.1186/1477-7525-9-91.
5. Corbi I.S., Dantas R.A., Pelegrino F.M., Carvalho A.R. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2011; 19 (4): 865–73. DOI: 10.1590/s0104-11692011000400003.
6. Maraventano S.W., Hughes R.A., Kistler J.P. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151 (10): 1944–9.
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29. № 9. С. 6117. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29 (9): 6117. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
8. Liegl G., Fischer F.H., Martin C.N. et al. Converting PROMIS®-29 v2.0 profile data to SF-36 physical and mental component summary scores in patients with cardiovascular disorders. *Health Qual. Life Outcomes.* 2024; 22 (1): 64. DOI: 10.1186/s12955-024-02277-4.
9. Meccanici F., Thijsen C.G.E., Gökalp A.L. et al. Long-Term Health-Related Quality of Life following Acute Type A Aortic Dissection with a Focus on Male-Female Differences: A Cross Sectional Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (8): 2265. DOI: 10.3390/jcm13082265.
10. Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Некрасова Т.А. и др. Влияние низких доз ривароксана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2021. Т. 61. № 9. С. 47–51. [Nekrasov A.A., Timoschenko E.S., Nekrasova T.A. et al. The effect of rivaroxaban low doses on the stable angina of the II–III functional class clinical manifestations and the quality of life in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2021; 61 (9): 47–51. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1696.
11. Xie F., Yan J., Eikelboom J. et al. Health-related quality of life with rivaroxaban plus aspirin vs. aspirin alone in chronic stable cardiovascular disease: Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Eur. Heart J. Open.* 2024; 4 (5): ocae083. DOI: 10.1093/ehjopen/ocae083.
12. Lamy A., Eikelboom J., Tong W. et al. The cost-effectiveness of rivaroxaban with or without aspirin in the COMPASS trial. *Eur. Heart J. Qual Care Clin. Outcomes.* 2023; 9 (5): 502–510. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac054.
13. De Luca L. Low-dose rivaroxaban: can cardiovascular events be reduced? *Eur. Heart J. Suppl.* 2023; 25 (Suppl C): 20–26. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad034.
14. Hara T., Fukuda D., Tanaka K. et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2015 Oct; 242 (2): 639–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023.
15. Lou X., Yu Z., Yang X., Chen J. Protective effect of rivaroxaban on arteriosclerosis obliterans in rats through modulation of the toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18 (3): 1619–1626. DOI: 10.3892/etm.2019.7726.
16. Dittmeier M., Kraft P., Schuhmann M.K. et al. Pretreatment with rivaroxaban attenuates stroke severity in rats by a dual antithrombotic and anti-inflammatory mechanism. *Thromb. Haemost.* 2016; 115 (4): 835–43. DOI: 10.1160/TH15-08-0631.
17. Álvarez E., Paradela-Dobarro B., Raposeiras-Roubín S., González-Juanatey J.R. Protective, repairing and fibrinolytic effects of rivaroxaban on vascular endothelium. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84 (2): 280–291. DOI: 10.1111/bcp.13440.
18. Nakanishi N., Kaikita K., Ishii M. et al. Cardioprotective Effects of Rivaroxaban on Cardiac Remodeling After Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circ. Rep.* 2020; 2 (3): 158–166. DOI: 10.1253/circrep.CR-19-0117.
19. Liu X., Bai G., Li H., Li S. Applying SF-6D to measure health state utilities among the middle and old aged patients with hypertension in China. *Health Qual. Life Outcomes.* 2020; 18 (1): 385. DOI: 10.1186/s12955-020-01598-4.
20. Mahesh P.K.B., Gunathunga M.W., Jayasinghe S. et al. Factors influencing pre-stroke and post-stroke quality of life among stroke survivors in a lower middle-income country. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (2): 287–295. DOI: 10.1007/s10072-017-3172-6.
21. Alotaibi S.M., Alotaibi H.M., Aloyani A.M. et al. Assessment of the stroke-specific quality-of-life scale in KFHU, Khobar: A prospective cross-sectional study. *Neurosciences (Riyadh).* 2021; 26 (2): 171–178. DOI: 10.17712/nsj.2021.2.20200126.
22. Kielbergerová L., Mayer O. Jr., Vaněk J. et al. Quality of life predictors in chronic stable post-stroke patients and prognostic value of SF-36 score as a mortality surrogate. *Transl. Stroke Res.* 2015; 6 (5): 375–83. DOI: 10.1007/s12975-015-0418-6.

УДК 618.14-006.36-089.87

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-8-12

## ОЦЕНОЧНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕГРЕССА МИОМЫ МАТКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

<sup>1</sup>Гурьева В.А., <sup>2</sup>Борисова О.Г., <sup>1</sup>Дударева Ю.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Алтайский край, Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40), e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

<sup>2</sup>ООО «Барнаульский центр репродуктивной медицины», Алтайский край, Барнаул, Россия (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 165)

Одним из перспективных современных методов лечения миомы матки, с возможностью сохранения репродуктивного органа, является эмболизация маточных артерий. Изучалась эффективность метода эмболизации маточных артерий у 96 женщин репродуктивного возраста с миомой матки различной величины. Исследование процессов редукции миомы матки после эмболизации маточных артерий (ЭМА) проводили в течение 12 месяцев. Оценка регрессии и кровоснабжения опухоли проводилась с применением ультразвуковых исследований и ангиографии. Ультразвуковая диагностика выполнялась с доплерометрией и методикой ЦДК на аппарате Spektra Plus (фирма General Electric, США) со стандартными конвексными датчиками 3,5 МГц и 6,5 МГц. Ангиография проводилась на ангиографе MULTISTAR T.O.P/Plus фирмы SIEMENS (Германия). Установлены прогностические критерии регресса миомы матки с помощью оценки выраженности васкуляризации и структуры опухоли по ультразвуковым маркерам, что позволяет обосновать метод

выбора на этапе отбора пациенток и предполагать возврат фертильности. Обоснованы предикторы регресса миоматозных узлов, основанные также на оценке кровотока по критериям ангиографии, что способствует более объективной оценке прогноза степени редукции опухоли, при этом сам метод не увеличивает затрат, так как ангиография входит в протокол процедуры ЭМА. Таким образом, на основании полученных данных можно прогнозировать эффективность предложенного метода лечения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, структура, кровоснабжение, эмболизация, редукция, ангиография, ультразвуковое исследование.

## ASSESSMENT CRITERIA FOR UTERINE FIBROID REGRESSION AFTER UTERINE ARTERY EMBOLIZATION

<sup>1</sup>Gur'yeva V. A., <sup>2</sup>Borisova O. G., <sup>1</sup>Dudareva Yu. A.

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenin Avenue, 40), e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

<sup>2</sup>Barnaul Center for Reproductive Medicine, Barnaul, Russia (656031, Barnaul, Papanintsev St., 165)

**Uterine artery embolization (UAE) has proven to be an effective organ-preserving treatment alternative for uterine fibroids. We studied UAE effectiveness in 96 reproductive age women with uterine fibroid of different sizes. The patients were followed up for 12 months. Tumor volume and vascularity were evaluated using 3 D power Doppler ultrasound and angiography. Spectra Plus ultrasound system (General Electric, USA) with 3,5 MHz and 6,5 MHz convex probes and «MULTISTAR T.O.P/Plus» (Siemens, Germany) were used. Analysis of fibroid vascularisation and structure helped to determine ultrasound prognosis criteria for fibroid volume reduction assessment. The data obtained allow for effective and safe treatment and favorable fertility prognosis in women of reproductive age. The predictors for uterine volume reduction have been determined using angiographic findings. These features can be used as prognostic criteria for tumor reduction. Based on the data obtained, we can predict an effective outcome of the proposed treatment for uterine fibroids.**

Keywords: uterine fibroid, structure, vascularization, embolization, reduction, angiography, ultrasound examination.

### Введение

Распространенность миомы матки, как одной из часто встречающихся гинекологических патологий, влияющих на репродуктивную функцию женщины, составляет 25–70% [1–2]. В последние годы прослеживается тенденция более частого выявления миомы матки у молодых женщин, у беременных репродуктивного возраста [1–3]. Необходимо отметить, что нередко именно миома матки является одним из этиологических факторов бесплодия [3].

Рост числа больных фертильного возраста, а также нарушений репродуктивной функции, связанные с данной патологией, значительно снижают качество жизни пациенток и представляют собой не только медицинскую, но и значимую социальную проблему. На сегодняшний день хирургическое лечение данной патологии до сих пор остается одним из основных подходов ведения [4]. Однако для женщин, заинтересованных в деторождении, предпочтение отдается максимальному использованию органосохраняющих методик [5]. Вопрос о методе выбора, так называемом «золотом стандарте» для пациенток данной категории, до сих пор остается открытым. Как указано в Клинических рекомендациях, метод лечения к каждой пациентке должен выбираться персонализировано в зависимости от ряда критериев. Четко установлено: «Перспективным рентгенохирургическим вмешательством при лечении миом является эндоваскулярная эмболизация маточных артерий [6–10]. Многие больные в категоричной форме отказываются от хирургического или гормонального лечения, что обусловлено психосоциальным статусом пациентки или желанием сохранения собственной репродуктивной функции. Оценка влияния различных видов хирургического лечения миомы матки на фертильность является комплексной проблемой. Согласно проведенному мета-анализу ЭМА снижала частоту наступления беременности в послеоперационном периоде, а с наступлением

беременности значительно снижался риск преждевременных родов и кесарева сечения, но повышался риск предлежания плаценты по сравнению с миомэктомией [3].

В большом количестве проведенных исследований доказана высокая эффективность ЭМА в отношении купирования ассоциированной с миомой симптоматики, особенно в период перименопаузы, она дает достаточно хорошие долгосрочные результаты. Так, уменьшение симптомов кровотечения, болей и симптомов, связанных с объемом, наблюдалось у 89,7%, 88,9% и 89,5% пациенток, отмечают улучшение качества жизни в постэмболизационном периоде 89,0% [11].

Существует достаточно много публикаций, освещающих эту тему, но необходимо знать и прогнозировать степень регресса миомы. Снижение васкуляризации матки на фоне ЭМА, как следствие – ишемия и дегенерация узла, приводила к уменьшению размеров матки больше чем на половину объема [12].

Целью работы явилось обоснование прогностических критериев регресса миомы матки после проведения эмболизации маточных артерий.

### Материал и методы

В проспективное сравнительное исследование вошли 96 женщин, которым проводилась оценка регрессии опухоли в течение 12 месяцев. С учетом степени регрессии величины миомы матки (выраженная, невыраженная) пациенток разделили на две группы.

В первой группе (28 женщин) с величиной миомы матки от 14 до 20 недель беременности по данным УЗИ наблюдалась пониженная или нормальная экзогенность узла, что отражает преимущественно мышечный компонент миоматозного узла. Во второй группе (68 пациенток) с величиной опухоли менее 12 недель беременности в большей степени характерно преобладание фиброзного компонента опухоли, которое сочеталось с наличием

«бедного» кровоснабжения и присутствием только периферического кровотока.

Ультразвуковая диагностика выполнялась с доплерометрией и методикой ЦДК на аппарате Spektra Plus (фирма General Electric, США) со стандартными конвексными датчиками 3,5 МГц и 6,5 МГц. Оценка регрессии и кровоснабжения опухоли проводилась с применением ультразвуковых исследований и ангиографии. Ангиография проводилась на ангиографе MULTISTAR T.O.P/Plus фирмы SIEMENS (Германия).

Проводилась стандартная методика эмболизации маточных артерий. После катетеризации маточных артерий осуществлялась ангиография урографинном или ультравистом, со скоростью введения контраста 1 мл/сек., объемом 4–6 мл, при этом одновременно проводилась покадровая съемка, начиная с артериальной и заканчивая паренхиматозной фазой контрастирования (оценивали диаметр маточных артерий, контрастируемые размеры миоматозных узлов, характер архитектуры артерий, сообщения с артериальной системой яичника). Результат операции оценивался по полному прекращению артериального кровотока в миоматозных узлах.

*Способы представления и обработки данных.*

Проводилась оценка соответствия нормальному распределению, с использованием теста на равенство дисперсий (двухвыборочного *F*-теста). Количественные признаки *X*, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения (*M*) ± стандартное отклонение. Для анализа качественных показателей использовались абсолютное число и доля этих значений. При сравнении качественных показателей использовались таблицы сопряженности 2×2 (критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ )). Различия принимались как статистически значимые, при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Office (Word 2007, Excel 2007), пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA).

**Результаты исследования**

В первой группе пациенток, где в большей степени преобладал мышечный компонент в узле, при этом индекс резистентности в сосудах узла составил  $0,56 \pm 0,02$  у.е., максимальная систолическая скорость кровотока (МССК) –  $27,75 \pm 4,20$  см/с. Следовательно, не-

высокие значения индекса сосудистой резистентности и высокая МССК свидетельствуют о хорошем кровоснабжении миоматозных узлов, что подтверждается 10 и более регистрируемыми цветовыми сигналами от сосудов. Ультразвуковые критерии подтвердили данные ангиографии. Так, у всех пациенток первой группы – выраженность кровоснабжения («богатый» кровоток по параметрам эхоскопии с доплерометрией и методикой ЦДК), где были характерные проявления выраженной васкуляризации опухоли. Более углубленная оценка кровоснабжения, по данным ангиограмм, выявила, что количество ветвей, кровоснабжающих узлы у обладательниц хорошего кровотока в опухоли, было  $18,91 \pm 1,7$ , при этом площадь, кровоснабжаемая одним сосудом, была  $141,67 \pm 13,09$  мм<sup>2</sup> [9–10].

Во второй группе средние показатели индекса резистентности составили  $0,69 \pm 0,01$  у.е., максимальная систолическая скорость в опухолевых сосудах –  $14,11 \pm 4,10$  см/с, по данным ангиографии отмечена также более слабая васкуляризация миоматозных узлов. Количество ветвей, кровоснабжающих узлы, было почти в 2,0 раза меньшим и составило  $10,36 \pm 1,04$  ( $p < 0,001$ ). Площадь узла, кровоснабжаемая 1 сосудистой ветвью, была  $329,47 \pm 38,10$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). У женщин второй группы ангиограммы отличались более слабой васкуляризацией миоматозных узлов, при этом интрамуральная артерия располагалась по периферии узла, от которой отходили единичные истонченные ветви, имеющие выпрямленный ход. В зависимости от типа миоматозных узлов в субмукозных и интерстициально-субмукозных узлах отмечались преобладание мышечного компонента, наиболее низкие численные значения ИР ( $0,55 \pm 0,01$  у.е. и  $0,59 \pm 0,02$  у.е.) в сравнении с интерстициально-субсерозной локализацией опухоли, индекс резистентности при которой составил в среднем  $0,67 \pm 0,02$  у.е. ( $p < 0,05$ ), что указывает на более выраженную васкуляризацию субмукозных и интерстициально-субмукозных узлов, что встречалось практически у 80 процентов женщин, в сравнении с интерстициально-субсерозными (43,8%;  $p < 0,001$ ).

При анализе эффективности ЭМА через 12 месяцев у пациенток первой группы с преимущественно мышечной морфоструктурой опухоли и богатой васкуляризацией миомы матки регресс размеров матки произошел более значительно (табл. 1).

Таблица 1

**Размеры матки у больных миомой матки до и после лечения методом ЭМА [10]**

Размеры матки	Норма	Первая группа (n=28)		Вторая группа (n=68)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Длина матки (мм)	$58,00 \pm 3,00$	$143,40 \pm 5,90$ *** $p < 0,001$	$78,10 \pm 10,80$ * $p < 0,001$	$80,25 \pm 2,8$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$	$59,39 \pm 1,6$ * $p < 0,001$
Передне-задний размер (мм)	$40,00 \pm 2,00$	$111,30 \pm 4,90$ *** $p < 0,001$	$70,00 \pm 8,30$ * $p < 0,001$ *** $p < 0,01$	$70,17 \pm 1,80$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$	$50,53 \pm 1,70$ * $p < 0,001$ *** $p < 0,001$
Ширина (мм)	$54,00 \pm 6,00$	$105,50 \pm 4,70$ *** $p < 0,001$	$69,60 \pm 6,50$ * $p < 0,001$	$75,89 \pm 3,40$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,01$	$56,14 \pm 1,40$ * $p < 0,001$

Примечание: \* – значимые различия показателей пациенток первой и второй групп до и после лечения,

\*\* – значимые различия между показателями пациенток групп сравнения,

\*\*\* – значимые различия показателей пациенток групп сравнения от нормы.

Редукция размеров миоматозных узлов также была более значима у пациенток первой подгруппы – с выраженным кровоснабжением опухоли и ее мышечной структурой, по сравнению с женщинами второй под-

группы – у которых васкуляризация не была выражена, а структура – с преимущественным фиброзированием узлов (табл. 2).

Оценка редукции миоматозных узлов до и после эмболизации маточных артерий

	Первая группа (n=28)		Вторая группа (n=68)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Длина матки (мм)	81,60±5,8	27,50±7,6*	47,10±4,2	17,80±3,4*
Передне-задний размер (мм)	78,50±5,8	25,00±7,4*	44,60±4,4	17,10±3,3*
Ширина (мм)	79,00±5,8	25,80±7,4*	44,80±4,1	17,40±3,3*

Примечание: \* – значимые различия показателей пациенток первой и второй групп до и после лечения ( $p < 0,01$ ).

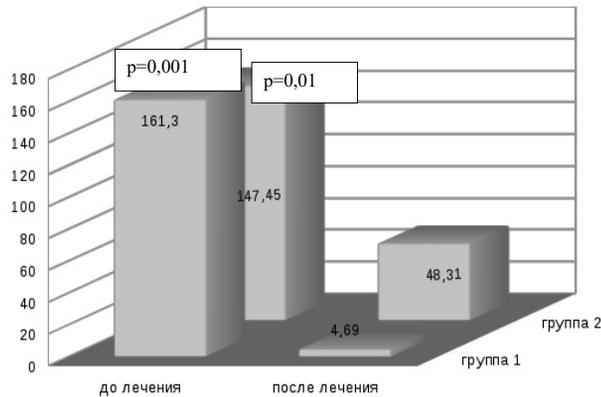


Рис. Средний объем миоматозных узлов (см³) до и после ЭМА;

$p$  – уровень статистической значимости до и после лечения

Для оценки выраженности регрессии миоматозных узлов оценивался их объем до и после лечения у пациенток сравниваемых групп (рис.)

## Обсуждение

В целом у больных первой группы – с выраженным кровоснабжением узлов и преимущественно мышечной морфоструктурой узлов регресс опухоли составил 97,0%. У пациенток 2-й группы – с невыраженным кровоснабжением узлов и преимущественно фиброзным компонентом опухоли – регресс был менее значим и составил 67,2% ( $p < 0,05$ ).

Для оценки эффективности регресса миомы матки на этапе планирования метода ЭМА необходимо использовать в качестве прогностических критериев характер

## Литература/References

- McKinnon W., Middleton L.J., Cheed V. et al. FEMME Collaborative Group. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(5):440–51. doi.org/10.1056/NEJMoa1914735.
- Тимченко М.А., Кузнецова Т.А., Морозова Т.И., Николаева М.Г. Прогнозирование рецидива миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий // Гинекология. 2022. Т. 24. № 2. С. 95–100. [Timchenko M. A., Kuznetsova T. A., Morozova T. I., Nikolaeva M. G. Predicting recurrence of uterine myoma after carrying out a selective uterine arteries embolization. *Gynecology*. 2022; 24: 2: 95–100. doi.org/ 10.26442/20795696.2022.2.201279 (In Russ.)]
- Yan X., Zhou L., He G., Liu X. Pregnancy rate and outcomes after uterine artery embolization for women: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 21: 1–12. doi.org/ 10.3389/fmed.2023.1283279.
- Наумова Н.В., Болдовская Е.А., Макухина В.В., Крутова В.А. Интраоперационная ультразвуковая навигация при хирургическом лечении миомы матки // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 30–33. [Naumova N. V., Boldovskaya E. A., Makukhina V. V., Krutova V. A. Intraoperative ultrasound navigation in surgical treatment of uterine myomas. *Kubanskii nauchnyi meditsinski*

структуры миоматозных узлов (преобладание мышечного или фиброзного компонента), а также выраженность васкуляризации опухоли (выраженный или невыраженный кровоток), прежде всего по параметрам доплерометрии. Основными критериями достаточно высокой эффективности эмболизации маточных артерий прежде всего являются: индекс резистентности в сосудах узла –  $0,56 \pm 0,02$  у.е., максимальная систолическая скорость –  $27,75 \pm 4,20$  см/с, а также 10 и более регистрируемых цветковых сигналов от сосудов в миоматозных узлах. На этапе проведения процедуры эмболизации также возможен прогноз по параметрам ангиографии – количеству сосудов в узле и площади, кровоснабжаемой одним сосудом. Показано, что количество ветвей в опухоли –  $18,91 \pm 1,7$ , и площадь, кровоснабжаемая одним сосудом, –  $(141,67 \pm 13,09)$  мм² и больше, является достаточно эффективным предиктором.

## Заключение

Таким образом, данные критерии на этапе выбора способа лечения миомы матки (миомэктомия или ЭМА) позволяют обосновать степень регресса опухоли с помощью критериев, характеризующих кровоснабжение миоматозного узла, и определить показания, при информированном согласии пациентки, в пользу удаления узла (миомэктомия) – при прогнозе незначительного регресса или сделать выбор в пользу ЭМА при прогнозе выраженного регресса опухоли.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*vestnik*. 2018; 25 (1): 30–33. (In Russ.)] doi.org/ 10.25207/1608-6228-2018-25-1-30-33.

5. Anchan R. M., Spies J. B., Zhang S. et al. Long-term health-related quality of life and symptom severity following hysterectomy, myomectomy, or uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023; 229 (3): 275–283. doi.org/10.1016/j.ajog.2023.05.020.

6. Клинические рекомендации «Миома матки», 2020 г. [Mioma матки. Clinical recommendations. 2020]. (In Russ.)]

7. Гурьева В.А., Лемешко А.А., Ариничева А.В. Сравнительная характеристика состояния яичников после эмболизации маточных артерий в терапии миомы матки // Успехи современного естествознания. 2005. № 8. С. 78. [Gur'yeva V. A., Lemeshko A. A., Arinicheva A. V. Comparative characteristics of the ovarian condition after uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids. *Advances in Current Natural Sciences*. 2005; 8: 78. (In Russ.)]

8. Гурьева В.А., Карпенко А.А., Борисова О.Г. Место эмболизации маточных артерий в терапии миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 2. С. 40–44. [Gur'yeva V. A., Karpenko A. A., Borisova O. G. The place of uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2008; 2: 40–44. (In Russ.)]

9. Патент Российской Федерации на изобретение № 2596093 C1, МПК А61В 6/03. Способ прогнозирования степени регресса миомы матки: № 2015114144/14: заявл. 16.04.2015; опубл. 27.08.2016 / В. А. Гурьева, О. Г. Борисова, А. А. Карпенко. [Patent RUS No. 2596093 C1, IPC A61B 6/03. Gur'yeva V. A., Borisova O. G., Karpenko A. A. Sposob prognozirovaniya stepeni regressa miomy матки: No. 2015114144/14: appl. 04/16/2015; publ. 08/27/2016/ Доступно по: yandex.ru/patents/doc/RU2596093C1\_20160827. Ссылка активна на 15.04.2024.

10. Борисова О. Г. Эмболизация маточных артерий как метод в алгоритме терапии миом матки: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Барнаул, 2004. [Borisova O. G. Embolizatsiya matochnykh arterii

как metod v algoritme terapii miom матки [dissertation]. Barnaul; 2004. (In Russ.)]

11. Tsikouras P., Gkaitatzi F., Gereade A. et al. Life Quality in Premenopausal Women after Embolization of Uterine Myomas. *J. Pers. Med.* 2022; 1; 12 (12): 1990. PMID: 36556210; PMCID: PMC9786225.

12. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002. № 2. С. 83–85. [Tikhomirov A. L., Lubnin D. M. Uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2002; 2: 83–85. (In Russ.)]

УДК 616.348-007.61-053.2-036.87-089

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-12-15

## ВИДЕОДЕФЕКТОСКОПИЯ ПРИ МЕГАРЕКТУМ У ДЕТЕЙ

*Колесникова Н. Г., Сварич В. Г., Агафонова К. В., Гаудалупе С. М., Сорокин М. П., Жучков М. М.*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2), e-mail: salut1973@bk.ru

Одним из диагностических методов, позволяющих оценить функцию прямой кишки при мегаректум, является видеодектоскопия. Единичные сообщения, в которых оценивается роль видеодектоскопии в оценке функции прямой кишки, посвящены болезни Гиршпрунга у детей. Цель: показать значение видеодектоскопии для оценки функции прямой кишки при мегаректум у детей, возникшего вследствие функционального запора. Группа из 51 выбранного пациента с функциональным запором обладала необходимой репрезентативностью. В качестве критерия включения выбрали детей с функциональным запором, осложненным мегаректум на фоне неэффективности консервативной терапии в течение одного года. Видеодектоскопия проводилась с заполнением прямой кишки контрастной смесью (барий + крахмал), согласно оригинальной методике. Полученные параметры видеодектоскопии сравнивали с нормальными показателями. По данным видеодектоскопии у всех детей исследуемой группы отмечались патологические параметры акта дефекации. Исходя из вышеописанного можно сделать однозначный вывод об эффективности использования метода видеодектоскопии для оценки функционального состояния прямой кишки при функциональном запоре, осложненном мегаректум. Видеодектоскопия позволила наглядно визуализировать патологические процессы, происходящие при акте дефекации у пациентов с функциональным запором, осложненным мегаректум. Наиболее частым вариантом патологических изменений явилось формирование нисходящей промежности.

Ключевые слова: функциональный запор, видеодектоскопия, мегаректум, диагностический метод, дети.

## USING VIDEODEFECOGRAPHY IN CHILDREN WITH MEGARECTUM

*Kolesnikova N. G., Svarich V. G., Agafonova K. V., Gaudalupe S. M., Sorokin M. P., Zhuchkov M. M.*

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia (194100, St. Petersburg, Litovskaya St., 2), e-mail: salut1973@bk.ru

Videodefecography is a useful diagnostic technique of examining the rectal function. A few reports discuss the role of videodefecography in assessing the rectal function in children with Hirschsprung's disease. This paper aims to show the role of video defecography in the assessment of rectal function in constipated children with megarectum. 51 patients were examined. All the children had megarectum complicated by functional constipation and were treated by conservative therapy for a year. Videodefecography was performed according to the standard technique. A contrast mixture of barium and starch was infused into the rectum. The parameters obtained were compared with the normal parameters. The video defecography revealed pathology of the act of defecation in all the children. Thus, we can conclude that videodefecography is a useful and effective tool in the assessment of the rectal function in children with functional constipation complicated by megarectum. Videodefecography makes it possible to visualize the pathological processes during the act of defecation in patients with functional constipation complicated by megarectum. The most common pathology is the descending perineum.

Keywords: functional constipation, videodefecography, megarectum, diagnostic method, children.

### Введение

По данным различных авторов, хронический запор является серьезной проблемой для 3–30% детей [1]. Вследствие отсутствия органических причин его возникновения такой запор расценивается как функциональ-

ный [2]. При длительном существовании или неэффективности лечения вышеуказанного заболевания в ряде случаев возникает мегаректум. Это осложнение хронического запора до сих пор является малоизученным. До сих пор основным методом диагностики различных



Рис. 1. Мегаректум у пациента с функциональным запором

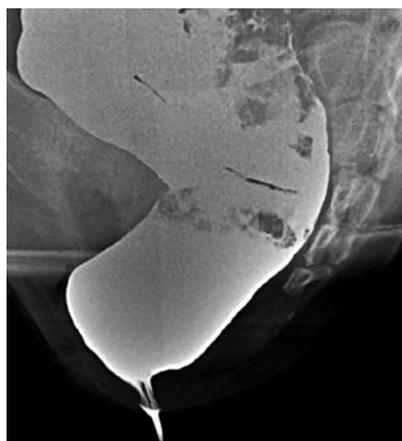


Рис. 2. При видеодектоскопии анальный канал не открывается



Рис. 3. Выпячивание передней стенки прямой кишки (обведено линией)

его вариантов является ирригография с контрастным веществом [3]. Одним из диагностических методов, позволяющих оценить функцию прямой кишки при мегаректум, является видеодектоскопия [4]. Единичные сообщения, в которых оценивается роль видеодектоскопии в оценке функции прямой кишки, посвящены болезни Гиршпрунга у детей [5].

Цель: показать значение видеодектоскопии для оценки функции прямой кишки при мегаректум у детей, возникшего вследствие функционального запора.

#### Материал и методы

Предлагаемое вниманию исследование было ретроспективным путем изучения историй болезни пациентов. Группа из 51 выбранного пациента с функциональным запором обладала необходимой репрезентативностью. В качестве критерия включения выбрали детей с функциональным запором, осложненным мегаректум на фоне неэффективности консервативной терапии в течение одного года. В качестве критерия исключения выбрали детей с болезнью Гиршпрунга. Возраст пациентов был от 3 до 17 лет. Гендерная характеристика исследуемой группы была следующей: 26 мальчиков (50,1%) и 25 девочек (49,9%). Всем детям было проведено комплексное обследование. Последнее включало в том числе ирригографию с барием по методике М. Д. Левина [3] и видеодектоскопию. Видеодектоскопия проводилась с заполнением прямой кишки 30 миллилитрами контрастной смеси (барий + крахмал), согласно оригинальной методике [5].

Опорожнение проводилось по команде, путем волевого изгнания контрастной смеси из прямой кишки с записью параметров акта дефекации при рентгеноскопии под электронно-оптическим преобразователем на носитель информации. Полученные параметры видеодектоскопии сравнивали с нормальными показателями [4, 6, 7]. За показатели нормальной дефекации принимали следующие: анальный канал открывался более чем на 1 см, аноректальный переход опускался от лонно-копчиковой линии не ниже 2 см, выпячивание стенок прямой кишки от оси анального канала не возникало спереди, а сзади не превышало 2 см. Для статистического анализа данных использовали SPSS 23.0 для Windows (IBM SPSS Statistics).

#### Результаты исследования

Результаты проведенной ирригографии с барием наглядно демонстрировали наличие у всех пациентов мегаректум (рис. 1).

У всех пациентов исследуемой группы анальный канал не открывался (рис. 2). При этом происходило расширение стенок прямой кишки, выпячиваясь в разных направлениях. Если стенка прямой кишки над анальным каналом выпячивалась вперед, то формировалось переднее выпячивание (рис. 3).



Рис. 4. Выпячивание задней стенки прямой кишки (обведено линией)

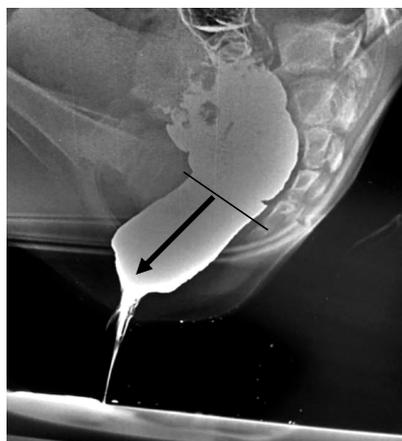


Рис. 5. Выпячивание стенок прямой кишки и анального канала вниз (указано стрелкой)



Рис. 6. Выпячивание стенок прямой кишки внутрь (обведено линией)

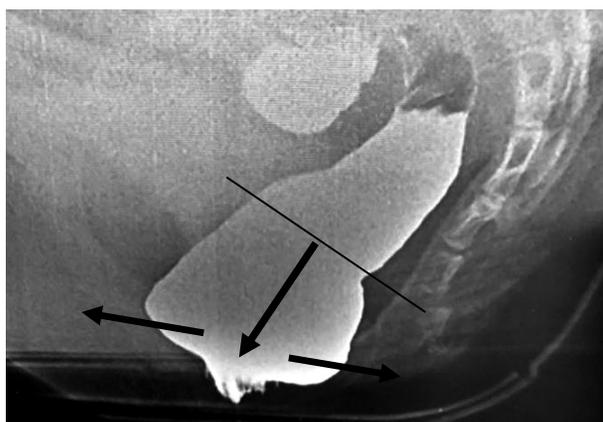


Рис. 7. Выпячивание стенок прямой кишки вперед, назад и вниз (указано стрелками)

Если выпячивалась задняя стенка прямой кишки над анальным каналом, то формировалось заднее выпячивание (рис. 4). Когда стенка прямой кишки выпячивалась вниз, то происходило опущение промежности (рис. 5).

Выпячивание стенки прямой кишки внутрь свидетельствовало о внутриректальной инвагинации (рис. 6). В ряде случаев выпячивание стенок прямой кишки над закрытым анальным каналом происходило во всех направлениях (рис. 7).

Частота патологического выпячивания стенок прямой кишки при видеодектоскопии представлена в таблице.

По данным видеодектоскопии у всех детей исследуемой группы отмечались патологические параметры акта дефекации.

Таблица

Частота выпячивания стенок прямой кишки при функциональном запоре, осложненном мегаректум

Показатель	Выпячивание передней стенки прямой кишки	Выпячивание задней стенки прямой кишки	Выпячивание стенок прямой кишки вниз (нисходящая промежность)	Внутриректальная инвагинация
Удельный вес (абсолютное число)	73% (37)	82% (42)	86% (44)	24% (12)

### Обсуждение

Запоры у детей являются достаточно распространенной проблемой. Они встречаются у 25–30% детского населения [1]. У трети таких пациентов запоры осложняются энкопрозом [8]. Большая часть запоров носит функциональный характер [2]. У 52–60,4% детей такие запоры связаны с нарушением эвакуации из прямой кишки [4, 9]. Это сопровождается увеличением ее размеров с формированием мегаректум. Данные о функции прямой кишки при мегаректум вследствие функционального запора у детей отсутствуют, хотя во взрослой колопроктологии имеется мнение о том, что если стенки прямой кишки патологически смещаются, то это приводит к прекращению транзита кишечного содержимого из нее, потенцируя дальнейшее расширение последней. Нарушение эвакуации из прямой кишки, связанное с деформацией ее стенок, чаще называют синдромом obstructивной дефекации, являющимся наиболее частой причиной запоров у взрослых. Он отмечен у 50–90% таких пациентов [7, 10, 11]. У детей частота синдрома obstructивной дефекации достоверно неизвестна и рядом автором называется расстройством тазового дна [4, 9]. Самым распространенным методом исследования при запоре у детей является ирригография, но она не является рентгенофункциональным методом [3]. Наиболее точную рентгеновскую картину функции прямой кишки при мегаректум дает видеодектоскопия. Ее диагностическая точность при obstructивной дефекации со-

ставляет 90–98%, приближаясь к точности динамической магнитно-резонансной томографии малого таза [6, 7]. В детской практике видеодектоскопия применяется недостаточно [4, 6]. При этом известны ее нормальные параметры. Тем не менее отмечены различия между этими данными у детей и у взрослых [12–15]. Вышеуказанное послужило побудительным мотивом к изучению вариантов функционального состояния прямой кишки при функциональном запоре, осложненном мегаректум, с помощью видеодектоскопии.

### Заключение

Исходя из вышеописанного, можно сделать однозначный вывод об эффективности использования метода видеодектоскопии для оценки функционального состояния прямой кишки при функциональном запоре, осложненном мегаректум. Видеодектоскопия позволила наглядно визуализировать патологические процессы, происходящие при акте дефекации у пациентов с функциональным запором, осложненного мегаректум. Наиболее частым вариантом патологических изменений явилось формирование нисходящей промежности.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Dehghani S. M., Kulouee N., Honar N. et al. Clinical manifestations of chronic functional constipation in children. *Middle East J. Dig. Dis.* 2015; 7 (1): 31–35. PMID: 25628851; PMCID: PMC4293798.

2. Белоусова О. Ю. Функциональный запор у детей раннего возраста в свете Римских критериев IV пересмотра. Международные рекомендации // Здоровье ребенка. 2019. Т. 14 (приложение 1). С. 16–24. [Belousova O. Yu. Functional constipation in early childhood in the light of the Rome IV criteria. International recommendations. *Child's Health.* 2019; 14 (Suppl 1): 16–24. (In Russ.)]

3. Левин М. Д., Дегтярев Ю. Г., Аверин В. И. и др. Стандартизация рентгенологического исследования толстой кишки и аноректальной зоны // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 4. С. 90–98. [Levin M. D., Degtyarev Yu. G., Averin V. I. et al. Standardization of X-ray examination of the colon and anorectal zone. *Surgery News.* 2013; 21 (4): 90–98. (In Russ.)] DOI:10.18484/2305-0047.2013.4.90.

4. Zhang S. C., Wang W. L., Liu X. Application of defecography as a screening method for detecting pelvic floor disorders in children with constipation. *Clin Imaging.* 2014; 38 (2): 115–121. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.11.010.

5. Сварич В.Г. Оптимизация диагностики и хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016. [Svarich V.G. Optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bolezni Girshprunga u detei [dissertation]. Rostov-na-Donu; 2016. (In Russ.)]
6. Gruting I., Stankiewicz A., Thakar R. Imaging techniques for diagnosing posterior pelvic floor disorders in women with defecatory dysfunction syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* Sep. 23; 9 (9): CD011482. DOI: 10.1002/14651858.CD011482.pub2.
7. Pääkkö E., Mäkelä-Kaikkonen J., Laukkanen H. Radiographic defecography outperforms MRI defecography in the diagnosis of defecation disorders. *Colorectal Dis.* 2022; 24 (6): 747–753. DOI: 10.1111/codi.16081.
8. Timmerman M., Trzpis M., Broens P. Defecation disorders in children are underdiagnosed and easily overlooked: A cross-sectional study. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178 (1): 33–39. DOI: 10.1007/s00431-018-3243-6.
9. Kim K., Jeon H.J., Bae S.H. The value of fluoroscopic defecography in children with colonic transit time abnormalities. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2020; 26 (1): 128–132. DOI: 10.5056/jnml18201.
10. Podzemny V., Pescatori L., Pescatori M. Managing constipation with defecation disorders. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (4): 1053–1060. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1053.
11. Ripamonti L., Guttadauro A., Bianco G. Stapled transanal rectal resection (STARR) for the treatment of obstructed defecation: A systematic review. *Front. Surg.* 2022 Feb. 14; 9: 790287. DOI: 10.3389/fsurg.2022.790287.
12. Пыков М.И., Шаплов Д.С., Джаватханова Р.И. Лучевая диагностика при хронических запорах у детей // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 186–192. [Pykov M.I., Shaplov D.S., Dzhavatkhanova R.I. Radiological diagnosis of chronic constipation in children. *Medical Council.* 2017; 1: 186–192. (In Russ.)] DOI:10.21518/2079-701X-2017-1-186-192.
13. Rentea R.M., St Peter S.D. Rectal prolapse in children. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2018; 31 (2): 108–116. DOI: 10.1055/s-0037-1609025.
14. Аверин В.И., Аксельров М.А., Дегтярев Ю.Г. и др. Кишечные стомы у детей. М., 2020. 112 с. [Averin V.I., Aksel'rov M.A., Degtyarev Yu.G. et al. *Kishechnye stomy u detei.* Moscow; 2020. 112 p. (In Russ.)]
15. Зароднюк И.В. Рентгенологическая оценка анатомо-функционального состояния прямой кишки и тазового дна у больных с нарушениями дефекации: автореф. дис. <...> докт. мед. наук. Москва, 2006. [Zarodnyuk I.V. *Rentgenologicheskaya otsenka anatomo-funktsional'nogo sostoyaniya pryamoi kishki i tazovogo dna u bol'nykh s narusheniyami defekatsii* [dissertation]. Moscow; 2006. (In Russ.)]

УДК 616.379-008.64-037-053

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-15-21

## РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ОСНОВАНИИ ШКАЛЫ FINDRISK У ЛИЦ, ОБРАЩАВШИХСЯ НА АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

<sup>1</sup>Сапожникова И.Е., <sup>1,2</sup>Рубцова М.М.

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

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Орловская центральная районная больница», Орлов, Россия (612270, Кировская область, г. Орлов, ул. Ленина, д. 124а)

**Цель исследования:** изучить риск развития сахарного диабета (СД) на основании шкалы FINDRISK у лиц, обращавшихся на амбулаторный прием, проанализировать возрастные и гендерные особенности. Проведено поперечное одноцентровое исследование. Методом сплошной выборки включались лица в возрасте 18–75 лет, обратившиеся к врачу-терапевту участковому в течение трех последовательных дней приема, согласившиеся ответить на вопросы шкалы FINDRISK, не имеющие СД. Критериям соответствовали 63 человека в возрасте 18–74 лет: 22 (34,9%) мужчины и 41 (65,1%) женщина, распределенные на две группы. В первую группу вошли 35 человек в возрасте 18–44 лет – 13 (37,1%) мужчин, 22 (62,9%) женщины. Во 2-ю группу вошли 28 человек в возрасте 45–74 лет – 9 (32,1%) мужчин, 19 (67,9%) женщин. Проводился опрос по шкале FINDRISK, клиническое обследование. Возраст  $\geq 45$  лет имели 28 (44,4%) обследованных лиц, об отягощенном семейном анамнезе сообщили 37 (58,7%) человек, не соблюдал рекомендации по питанию и/или двигательной активности 41 (65%) обследованный, ожирение выявлено у 15 (23,8%) человек. О транзиторной гипергликемии сообщили 26 (41,3%) человек: 14 (40%) – в возрасте 18–44 лет, 12 (42,9%) – в возрасте 45–74 лет (без различий по возрасту,  $p=0,95$ , критерий  $\chi^2$ ); самой частой причиной транзиторной гипергликемии являлось заболевание COVID-19 (11 (42,3%) случаев). В возрасте 18–44 лет транзиторная гипергликемия со сравнимой частотой обнаруживалась у лиц обоих полов, в возрасте 45–74 лет – чаще у мужчин. Балл по шкале FINDRISK составил 9 {4; 14} в целом по группе, 7 {1; 16} у мужчин, 10 {7; 14} у женщин ( $p>0,05$ ). В возрасте 18–44 лет он был выше у женщин; у лиц в возрасте 45–74 лет гендерные различия отсутствовали. Среди обследованных лиц отягощенный семейный анамнез имели 59% обследованных лиц, возраст  $\geq 45$  лет – 44%, ожирение – 24%, транзиторную гипергликемию – 41% (наиболее часто – при заболевании COVID-19), не соблюдали рекомендации по образу жизни – 65%. У 24% обследованных лиц обнаружен очень высокий и высокий балл по шкале FINDRISK; в возрасте 18–44 гг. он был выше у женщин, в возрасте 45–74 лет гендерные различия отсутствовали.

**Ключевые слова:** сахарный диабет II типа, синдром гипергликемии, нарушения углеводного обмена, шкала FINDRISK, COVID-19, факторы риска сахарного диабета.

## USING THE FINDRISK SCALE FOR DIABETES MELLITUS RISK AS-SESSMENT IN INDIVIDUALS SEEKING MEDICAL ASSISTANCE: AGE AND GENDER PECULIARITIES

<sup>1</sup>Sapozhnikova I. E., <sup>1, 2</sup>Rubtsova M. M.

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

<sup>2</sup>Orlov Central District Hospital, Orlov, Russia (612270, Kirov region, Orlov, Lenin St., 124 a)

The research aims to assess the risk of developing diabetes mellitus (DM) within 10 years in outpatients using the FINDRISK tool and to analyze age and gender peculiarities. A cross-sectional single-center study was conducted. The research included 63 outpatients aged 18–75 years (22 men and 41 women) without previously diagnosed DM seeking medical help from a general practitioner. The outpatients were divided into two groups. Group 1 included 35 people aged 18–44 years, 13 (37.1%) men, 22 (62.9%) women. Group 2 included 28 people aged 45–74 years, 9 (32.1%) men and 19 (67.9%) women. All the outpatients were asked to answer the questions of the FINDRISK scale. 28 (44.4%) persons were over 45 years old, 37 persons (58.7%) had a family history of DM, 41 (65%) persons didn't follow dietary and/or physical activity recommendations, 15 patients (23.8%) had obesity. Transitory hyperglycemia was detected in 26 (41.3%) persons: 14 (40%) aged 18–44 years, 12 (42.9%) aged 45–74 years ( $p=0.95$ ,  $\chi^2$ ). COVID-19 was the main cause of hyperglycemia history (11 (42.3%) persons). At the age of 18–44, transitory hyperglycemia was reported by persons of both sexes, while at the age of 45–74, men reported it more often. The FINDRISK score for the whole group was 9 {4; 14}, 7 {1; 16} for men, 10 {7; 14} for women ( $p>0.05$ ). In people aged 18–44 years, the FINDRISK score was higher in women. Persons aged 45–74 years didn't have any gender difference. To conclude, a very high and high risk of DM in the next 10 years has been detected in 23.8% of the patients examined. Moreover, the risk factors of developing DM and their frequency in the studied population has been revealed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia syndrome, disturbance of carbohydrate metabolism, FINDRISK scale, COVID-19, risk factors of type 2 diabetes mellitus.

### Введение

По данным Международной федерации диабета, к 2021 г. число пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире превысило 537 миллионов; ожидаемая их численность к 2030 г. составляет 643 млн [1]. В Российской Федерации СД II типа (СД-2) диагностирован у 4,58 млн человек [2]; реальная численность людей с СД в нашей стране может достигать 11–12 млн [1]. При несвоевременной диагностике СД возрастает риск поздних осложнений [1, 3]. Финская шкала FINDRISK, определяющая риск развития СД в течение 10 лет, валидирована в РФ [4] и включена в национальные клинические рекомендации [3]. Актуальность нашего исследования обосновывается широкой распространенностью СД-2, значимостью информации о риске СД в различных демографических и социальных группах населения.

Цель исследования: проанализировать 10-летний риск развития СД на основании шкалы FINDRISK в группе лиц, обращавшихся на амбулаторный прием, изучить возрастные и гендерные особенности.

Нашими задачами являлись изучение у лиц, обращавшихся на амбулаторный прием, частоты выявления факторов риска СД и риска развития СД в течение 10 лет на основании шкалы FINDRISK, анализ возрастных и гендерных особенностей.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое поперечное исследование. Набор проводил врач терапевт участковый (участник исследования) в дни амбулаторного приема в поликлинике КОГБУЗ «Орловская центральная районная больница». В связи с тем, что специалист проводил прием по выходным и праздничным дням, с момента начала исследования следовавшими подряд тремя датами приема являлись 24.02.2024, 02.03.2024 и 08.03.2024; в эти дни методом сплошной выборки проводился опрос обращавшихся на прием. Критериями включения являлись: обращение на прием к врачу-терапевту участко-

вому (участнику исследования) в указанные даты (независимо от повода), возраст 18–75 лет, согласие ответить на вопросы шкалы FINDRISK, отсутствие критериев невключения. Критериями невключения являлись наличие СД, индекс массы тела (ИМТ)  $<16$  кг/м<sup>2</sup>, симптомы острой метаболической декомпенсации.

#### Методы исследования

1. Опрос по шкале FINDRISK. Шкала содержит 8 вопросов [1, 3] – о возрасте, ИМТ, окружности талии (ОТ), питании (ежедневном употреблении богатых клетчаткой продуктов), наличии регулярной физической активности (ФА), регулярной терапии антигипертензивными препаратами (АГП), наличии в анамнезе гипергликемии, отягощенном по СД семейном анамнезе. Ответ на каждый вопрос оценивается от 0 до 5 баллов, баллы суммируются. Суммарный балл  $<7$  соответствует низкому риску развития СД в течение 10 лет (вероятность 1%), 7–11 – слегка повышенному риску (вероятность 4%), 12–14 – умеренному риску (вероятность 17%), 15–20 – высокому риску (33%),  $>20$  – очень высокому риску (вероятность 50%). При положительном ответе на вопрос о транзиторной гипергликемии в анамнезе мы уточняли обстоятельства ее обнаружения.

2. Общее клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, антропометрические измерения, измерение ОТ, артериального давления (АД) на обеих руках, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса, общее клиническое обследование, расчет ИМТ. Ожирение диагностировалось при величине ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, величине ОТ  $>102$  см у мужчин,  $>88$  см у женщин (абдоминальное ожирение) и при сочетании данных параметров [5].

Статистическая обработка данных. Нормальность распределения изучаемых параметров проверялась по кривым Колмогорова–Лиллиефорса. Изучаемые параметры не подвергались нормальному распределению, по-этому данные представлены в виде Ме {25%; 75%} (Ме – медиана, 25% и 75% – перцентили). Для оценки

статистической значимости различий качественных признаков при ожидаемых числах  $\geq 5$  применен критерий  $\chi^2$ , при ожидаемых числах  $< 5$  применен двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков применен U-критерий Манна–Уитни. 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 12.

### Результаты исследования

Критериям включения соответствовали 63 человека: 22 (34,9%) мужчины и 41 (65,1%) женщина в возрасте 18–74 лет (43 {39; 52}), распределенные на две группы – лица в возрасте 18–44 лет (1-я группа) и лица в воз-

расте 45–74 лет (2-я группа). В первую группу вошли 35 человек: 13 (37,1%) мужчин и 22 (62,9%) женщины. Вторую группу составили 28 человек: 9 (32,1%) мужчин и 19 (67,9%) женщин. Причины обращения на амбулаторный прием приведены на рис. 1.

Лица в возрасте 18–44 лет, в сравнении с лицами в возрасте 45–74 лет, реже обращались на прием в связи с терапевтической патологией ( $p < 0,001$ , критерий  $\chi^2$ ), со сравнимой частотой – в связи с ОРВИ ( $p = 0,09$ , критерий  $\chi^2$ ), дорсопатиями ( $p > 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера), диспансеризацией и получением справок ( $p > 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера).

Клиническая характеристика лиц в возрасте 18–44 лет в зависимости от пола представлена в таблице 1.

Таблица 1

### Клиническая характеристика лиц в возрасте 18–44 лет в зависимости от пола; Ме {25;75}

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
Возраст, лет	39 {35; 42}	39 {32; 43}	39,5 {36; 42}	$> 0,05^U$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7 {21,9; 26,4}	22,6 {21,7; 24,2}	25,3 {22,5; 26,6}	$< 0,05^U$
ИМТ $> 25$ кг/м <sup>2</sup> , в том числе:	15 (42,9)	3 (23,1)	12 (55)	0,07 <sup>z</sup>
– 25,1–29,9 кг/м <sup>2</sup>	14 (40)	3 (23,1)	11 (50)	0,12 <sup>z</sup>
– $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	1 (2,9)	0	1 (4,5)	$> 0,05^{\Phi}$
ОТ, см	79 {69; 87}	79 {69; 82}	79 {70; 89}	$> 0,05^U$
ОТ $\geq 94$ см (м.), $\geq 80$ см (ж.), в том числе:	11 (31,4)	1 (7,7)	10 (46)	$< 0,05^{\Phi}$
– 94–102/80–88 см	5 (14,3)	1 (7,7)	4 (18,2)	$> 0,05^{\Phi}$
– $> 102/88$ см	6 (17,1)	0	6 (27,3)	$> 0,05^{\Phi}$
<i>Частота выявления ожирения</i>				
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> + ОТ $< 102/88$ см	0	0	0	$> 0,05^{\Phi}$
ИМТ $< 30$ кг/м <sup>2</sup> + ОТ $> 102/88$ см	5 (14,3)	1 (7,7)	4 (18,2)	$> 0,05^{\Phi}$
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> + ОТ $> 102/88$ см	1 (2,9)	0	1 (4,5)	$> 0,05^{\Phi}$
Всего	6 (17,1)	1 (7,7)	5 (22,7)	$> 0,05^{\Phi}$

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 18–44 лет; методы статистической обработки данных: U – U-критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера

Выявлено, что в возрасте 18–44 лет у женщин был выше ИМТ и реже обнаруживалась оптимальная величина ОТ. Клиническая характеристика лиц в возрасте 45–74 лет в зависимости от пола представлена в таблице 2.

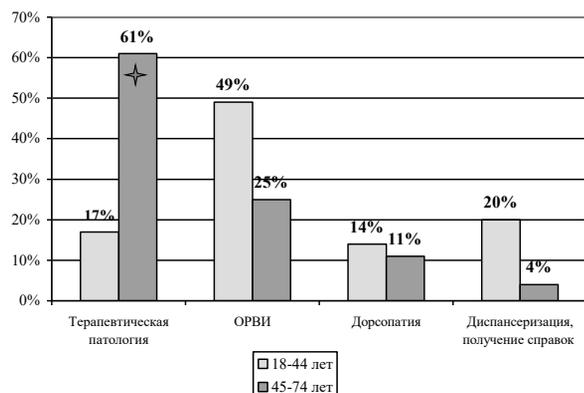


Рис. 1. Причины обращения на амбулаторный прием

Обнаружено, что у лиц в возрасте 45–74 лет статистически значимые гендерные различия по антропометрическим параметрам и частоте обнаружения ожирения отсутствовали.

При сравнении 1-й и 2-й групп выявлено отсутствие различий по величине ИМТ, однако во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, обнаруживались ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера) и неоптимальная величина ОТ ( $p = 0,025$ , критерий  $\chi^2$ ). Женщины в возрасте 18–44 лет статистически значимо не отличались от женщин более старшего возраста по величинам ИМТ и ОТ. Мужчины в возрасте 45–74 лет имели более высокие значения ИМТ и ОТ в сравнении с мужчинами более молодого возраста ( $p < 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни), кроме того, в возрасте 45–74 лет у мужчин чаще выявлялись ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> и ОТ  $\geq 94$  см ( $p < 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера). Ожирение (с учетом ИМТ и ОТ) выявлено у 15 из 63 (23,8%) обследованных лиц: 6 (17,1%) – в 1-й группе, 9 (32,1%) – во 2-й группе ( $p = 0,28$ , критерий  $\chi^2$ ).

Клиническая характеристика лиц в возрасте 45–74 лет в зависимости от пола; Ме {25; 75}

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	P*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
Возраст, гг.	55,5 {46,5; 67,5}	50 {46; 62}	56 {50; 71}	>0,05 <sup>U</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,6 {22,7; 29,9}	28,7 {28,1; 30,9}	23,7 {22,5; 26,9}	>0,05 <sup>U</sup>
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> , в том числе:	15 (53,6)	7 (77,7)	8 (42,1)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– 25,1–29,9 кг/м <sup>2</sup>	8 (28,6)	4 (44,4)	4 (21,05)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– ≥30 кг/м <sup>2</sup>	7 (25)	3 (33,3)	4 (21,05)	>0,05 <sup>Ф</sup>
ОТ, см	87,5 {79,5; 95,5}	95 {90; 103}	82 {74; 91}	>0,05 <sup>U</sup>
ОТ ≥94 см (м.), ≥80 см (ж.), в том числе:	17 (60,7)	5 (55,5)	12 (63,1)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– 94–102/80–88 см	9 (32,1)	2 (22,2)	7 (36,8)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– >102/88 см	8 (28,6)	3 (33,3)	5 (26,3)	>0,05 <sup>Ф</sup>
<i>Частота выявления ожирения</i>				
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> + ОТ <102/88 см	1 (3,5)	1 (11,0)	0	>0,05 <sup>Ф</sup>
ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> + ОТ >102/88 см	2 (7,2)	1 (11,1)	1 (5,3)	>0,05 <sup>Ф</sup>
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> + ОТ >102/88 см	6 (21,4)	2 (22,2)	4 (21)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Всего	9 (32,1)	4 (44,4)	5 (26,3)	>0,05 <sup>Ф</sup>

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 18–44 лет; методы статистической обработки данных: U – U-критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера

При анализе частоты факторов риска СД выявлено, что случаи СД у родственников отмечали 37 из 63 (59,7%) опрошенных: 25 (61%) женщин, 12 (54,5%) мужчин, (при сравнении мужчин и женщин  $p=0,8$ , критерий  $\chi^2$ ). Не соблюдал рекомендации по питанию и/или физической активности 41 (65,1%) человек: 15 (68,2%) мужчин, 26 (63,41%) женщин (при сравнении мужчин и женщин  $p=0,8$ , критерий  $\chi^2$ ).

Наличие в анамнезе транзиторной гипергликемии отметили 26 (41,3%) обследованных, с одинаковой частотой в возрасте 18–44 лет и 45–74 лет ( $p=0,95$ , критерий  $\chi^2$ ), а также у мужчин и у женщин ( $p=0,44$ , критерий  $\chi^2$ ). Транзиторная гипергликемия чаще выявлялась у лиц с отягощенным семейным анамнезом. Среди всех обследованных о случаях СД у родственников сообщил 21 из 26 (80,8%) человек с транзиторной гипергликемией в сравнении с 16 из 37 (43,2%) лиц, не сообщивших о транзиторной гипергликемии ( $p=0,007$ , критерий  $\chi^2$ ).

Отмечена тенденция к более редкому выявлению транзиторной гипергликемии у лиц, соблюдавших одновременно рекомендации по питанию и по физической активности. Среди всех обследованных лиц обеих рекомендаций придерживались 4 из 26 (15,4%) человек с транзиторной гипергликемией, в сравнении с 14 из 37 (37,8%) лиц без таковой ( $p=0,09$ , критерий  $\chi^2$ ). Не обнаружены статистически значимые взаимосвязи между транзиторной гипергликемией и антропометрическими параметрами ( $p \geq 0,2$ ). Наиболее часто транзиторная гипергликемия выявлялась при заболевании COVID-19. На рис. 2 представлены сведения о причинах транзиторной гипергликемии у обследованных лиц.

Данные о частоте выявления факторов риска СД на основании шкалы FINDRISK у лиц в возрасте 18–44 лет в зависимости от пола представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота выявления факторов риска СД на основании шкалы FINDRISK у лиц в возрасте 18–44 лет в зависимости от пола; n (%)

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
СД у родственников	18 (51,4)	5 (38,5)	13 (59,1)	0,24 <sup>χ</sup>
Гипергликемия в анамнезе:	14 (40)	4 (30,8)	10 (45,6)	0,39 <sup>χ</sup>
– во время заболевания COVID-19	7 (20)	3 (23,1)	4 (18,2)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– во время беременности	6 (17,1)	–	6 (27,3)	–
– при медицинском осмотре	1 (2,9)	1 (7,7)	0	>0,05 <sup>Ф</sup>
Нерациональный образ жизни:	21 (60)	7 (53,8)	14 (63,6)	0,57 <sup>χ</sup>
– нерегулярная ФА	5 (14,3)	0	5 (22,7)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– редкий прием овощей	8 (22,9)	6 (46,2)	2 (9,1)	<0,05 <sup>Ф, ^</sup>
– несоблюдение обеих рекомендаций	8 (22,9)	1 (7,7)	7 (31,8)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Нерегулярный прием АГП**	1 (2,9)	0	1 (4,5)	>0,05 <sup>Ф</sup>

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 18–44 лет; методы статистической обработки данных:  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера;

<sup>^</sup> – с учетом лиц, не соблюдавших обе рекомендации,  $p=0,46$  (критерий  $\chi^2$ )

\*\* – для лиц с указанным в анкете диагнозом ГБ

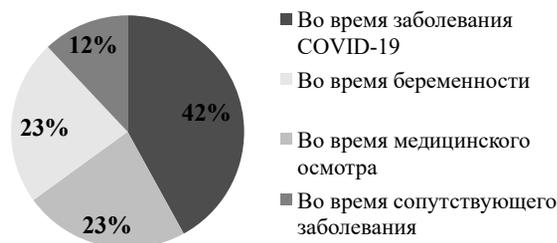


Рис. 2. Причины транзиторной гипергликемии у лиц в возрасте 18–74 лет, обратившихся на амбулаторный прием

У лиц в возрасте 18–44 лет не выявлены гендерные различия по частоте выявления факторов риска СД. В молодом возрасте мужчины и женщины со сравнимой частотой сообщали о транзиторной гипергликемии; наиболее частыми обстоятельствами ее обнаружения являлись заболевание COVID-19 и беременность.

Данные о частоте выявления факторов риска СД на основании шкалы FINDRISK у лиц в возрасте 45–74 лет в зависимости от пола приведены в таблице 4.

У лиц в возрасте 45–74 лет не выявлены гендерные различия по частоте выявления факторов риска СД, за исключением более частого выявления транзиторной гипергликемии у мужчин. Наиболее частыми обстоятельствами обнаружения транзиторной гипергликемии в данной возрастной группе являлись заболевание COVID-19 и медицинский осмотр.

Таблица 4

**Частота выявления факторов риска СД на основании шкалы FINDRISK у лиц в возрасте 45–74 лет в зависимости от пола; n (%)**

Параметр	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)	абс. (% лиц соответствующего пола)	
СД у родственников	19 (67,9)	7 (77,7)	12 (63,1)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Гипергликемия в анамнезе:	12 (42,9)	7 (77,7)	5 (26,3)	<0,05 <sup>Ф</sup>
– во время заболевания COVID-19	4 (14,3)	2 (22,2)	2 (10,5)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– во время беременности	3 (10,7)	0	3 (15,8)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– при медицинском осмотре	5 (17,9)	5 (55,5)	0	<0,05 <sup>Ф</sup>
Нерациональный образ жизни:	20 (71,4)	8 (88,9)	12 (63,1)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– нерегулярная ФА	6 (21,4)	2 (22,2)	4 (21)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– редкий прием овощей	2 (7,1)	0	2 (10,5)	>0,05 <sup>Ф</sup>
– несоблюдение обеих рекомендаций	12 (42,9)	6 (66,7)	6 (31,6)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Нерегулярный прием АГП**	1 (3,6)	0	1 (5,3)	>0,05 <sup>Ф</sup>

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет; методы статистической обработки данных:  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера;

\*\* – для лиц с указанным в анкете диагнозом ГБ

При сравнении 1-й и 2-й групп выявлено, что у мужчин транзиторная гипергликемия реже выявлялась в возрасте 18–44 лет, чем в более старшем возрасте ( $p < 0,05$ , двусторонний вариант точного критерия Фишера).

Балл по шкале FINDRISK у всех обследованных лиц (18–74 лет) оказался равен 9 {4; 14} в целом по группе, 7 {1; 16} – у мужчин, 10 {7; 14} – у женщин (при сравнении мужчин и женщин  $p > 0,05$ , U-критерий Манна–Уитни). Очень высокий риск развития СД в течение 10 лет выявлен у 2 (3,2%) человек, высокий риск – у 13 (20,5%) человек, умеренный риск – у 10 (15,9%) человек, слегка повышенный риск – у 19 (30,2%) человек, низкий риск – у 19 (30,2%) человек.

Закономерно, что у лиц старше 44 лет балл по шкале FINDRISK оказался выше, чем в возрасте 18–44 лет ( $p < 0,01$  по группам в целом и у мужчин,  $p < 0,05$  у женщин, U-критерий Манна–Уитни), поскольку возраст учитывается в шкале FINDRISK. Среди лиц старше 44 лет чаще, чем в молодом возрасте, выявлялись имевшие высокий риск СД (при сравнении 1-й и 2-й групп  $p = 0,003$  (критерий  $\chi^2$ ); при сравнении женщин  $p < 0,05$  (двусторонний вариант точного критерия Фишера)), реже – имевшие низкий риск СД (при сравнении 1-й и 2-й групп  $p = 0,029$  (критерий  $\chi^2$ ), при сравнении мужчин  $p < 0,05$  (двусторонний вариант точного критерия Фишера)). Результаты опроса лиц в возрасте 18–44 лет по шкале FINDRISK представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Результаты опроса лиц в возрасте 18–44 лет по шкале FINDRISK; Me {25;75}, n (%)**

Балл по FINDRISK	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	7 {2; 10}	2 {0; 7}	8 {6; 10}	
10-летний риск развития СД на основании шкалы FINDRISK				
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
Очень высокий (>20 баллов)	0	0	0	
Высокий (15–20 баллов)	2 (5,7)	1 (7,7)	1 (4,5)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Умеренный (12–14 баллов)	4 (11,4)	0	4 (18,2)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Слегка повышенный (7–11 баллов)	14 (40)	3 (23,1)	11 (50)	0,092 <sup>z</sup>
Низкий (<7 баллов)	15 (42,9)	9 (69,2)	6 (27,3)	<b>0,032<sup>z</sup></b>

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 18–44 лет; методы статистической обработки данных: U – U-критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера

К категориям высокого и умеренного риска развития СД в течение 10 лет отнесены 17,1% лиц в возрасте 18–44 лет. Медианное значение балла по шкале FINDRISK соответствовало слегка повышенному риску в целом в 1-й группе и у молодых женщин, низкому рис-

ку – у молодых мужчин. В возрасте 18–44 лет у женщин был выше балл по шкале FINDRISK и реже обнаруживались лица с низким риском СД. Результаты опроса лиц в возрасте 45–74 лет по шкале FINDRISK представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты опроса лиц в возрасте 45–74 лет по шкале FINDRISK; Me {25; 75}, n (%)

Балл по шкале FINDRISK	Всего в группе	Мужчины	Женщины	p*
	14 {9; 17}	16 {14; 20}	13 {8; 16}	
10-летний риск развития СД на основании шкалы FINDRISK				
	абс. (% всех пациентов)	абс. (% лиц соответствующего пола)		
Очень высокий (>20 баллов)	2 (7,1)	2 (22,3)	0	>0,05 <sup>Ф</sup>
Высокий (15-20 баллов)	11 (39,3)	3 (33,3)	8 (42,1)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Умеренный (12-14 баллов)	6 (21,4)	3 (33,3)	3 (15,8)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Слегка повышенный (7-11 баллов)	5 (17,9)	0	5 (26,3)	>0,05 <sup>Ф</sup>
Низкий (<7 баллов)	4 (14,3)	1 (11,1)	3 (15,8)	>0,05 <sup>Ф</sup>

Примечания: \* – при сравнении мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет; методы статистической обработки данных: U – U-критерий Манна–Уитни,  $\chi$  – критерий  $\chi^2$ ,  $\Phi$  – двусторонний вариант точного критерия Фишера

В возрасте 45–74 лет у 13 (46,4%) обследованных лиц 10-летний риск развития СД был высоким или очень высоким. Медианное значение балла по шкале FINDRISK соответствовало умеренному риску для 2-й группы в целом для женщин, высокому риску – для мужчин; статистически значимые гендерные различия у лиц в возрасте 45–74 лет не выявлены.

### Обсуждение

Мы исследовали 10-летний риск развития СД на основании валидированной шкалы FINDRISK в сплошной выборке лиц, обращавшихся в течение следовавших подряд трех дней приема к врачу-терапевту участкового. В исследование включено 63 человека в возрасте 18–74 лет (медиана 43 года): 22 (34,9%) мужчины и 41 (65,1%) женщина. Обследованные были разделены на две группы: 1-ю группу составили 35 человек в возрасте 18–44 лет (13 (37,1%) мужчин, 22 (62,9%) женщины), во 2-ю группу вошли 28 человек в возрасте 45–74 лет (9 (32,1%) мужчин, 19 (67,9%) женщин). Ограничениями исследования являются небольшой объем выборки и формирование ее по обращаемости.

При анализе факторов риска СД-2 обнаружена значительная доля лиц, сообщавших об отягощенном семейном анамнезе, – 37 (58,7%) человек, возрастных и гендерных различий не выявлено. Значительная доля лиц, указавших на отягощенный семейный анамнез, отражает актуальность проблемы СД. Сообщается [6], что в Российской Федерации с 2000 г. число пациентов с СД увеличилось более чем в 2 раза.

Почти две трети (41 (65%)) обследованных лиц сообщили о несоблюдении рекомендаций по регулярно употреблению овощей и фруктов и/или ежедневной физической активности, из них 20 (37,1%) не были привержены обеим рекомендациям; возрастных и гендерных различий по приверженности к соблюдению рекомендаций по образу жизни не выявлено. Существенная доля лиц, не соблюдающих основные немедикаментозные меры профилактики гипергликемии, отражает важность продолжения профилактической работы с населением.

Ожирение (на основании величины ИМТ и/или ОТ) выявлено нами у 15 (23,8%) обследованных лиц: 6 (17,1%) – молодого возраста, 9 (32,1%) – среднего и пожилого возраста (без статистически значимых возрастных и гендерных различий). Полученный ре-

зультат соответствует данным о доле лиц с ожирением среди взрослого населения в Российской Федерации в 26,2% [7].

О предшествующей транзиторной гипергликемии сообщили 26 (41,3%) обследованных лиц (с одинаковой частотой во всех возрастных группах). В возрасте 18–44 лет транзиторная гипергликемия со сравнимой частотой обнаруживалась у мужчин и женщин, в возрасте 45–74 лет о ней чаще сообщали мужчины. Транзиторная гипергликемия чаще обнаруживалась у лиц с отягощенным по СД семейным анамнезом, реже (на уровне статистической тенденции) – у лиц, одновременно соблюдающих рекомендации по питанию и по физической активности. Самой частой причиной транзиторной гипергликемии в обследованной нами группе оказалось заболевание COVID-19, что соответствует данным литературы. По данным отечественных авторов, при заболевании COVID-19 частота выявления синдрома гипергликемии составляла 30–40% [8–10], после выздоровления ее частота снижается [8, 10].

Мустафина С. В. и соавт. [3] в выборке, включившей представителей европеоидной популяции Сибири в возрасте 45–69 лет, выявили низкий и слегка повышенный риск СД в 68,3% случаев, умеренный риск – в 22,9% случаев, высокий и очень высокий риск – в 8,8% случаев [3]. Авторы установили, что для указанной популяции высокому риску СД соответствует  $\geq 11$  баллов по шкале FINDRISK. В российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ, в которое включались лица 25–64 лет, средний балл по шкале FINDRISK составил 6,5, абсолютный риск СД равнялся 5,3% [11].

Среди обследованных нами лиц медианный балл по шкале FINDRISK оказался равен 9. Полученный результат может объясняться небольшими размерами нашей выборки, ее формированием по обращаемости и, вероятно, существенной долей лиц с транзиторной гипергликемией в анамнезе. Очень высокий и высокий риск СД в течение 10 лет выявлен нами у 23,8% пациентов. В исследовании ЭССЕ-РФ [11] высокий риск обнаружен у 20,4% обследованных лиц; авторы установили, что для российской популяции критерием высокого риска по шкале FINDRISK является  $\geq 12$  баллов. Суммарный балл  $\geq 12$  в нашей группе имели 25 (39,7%) обследованных лиц; категории слегка повышенного риска соответствовали 19 (30,2%) опрошенных.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в российской популяции с использованием шкалы FINDRISK [3, 11], было показано, что у женщин риск развития СД в течение 10 лет выше, чем у мужчин. В нашем исследовании указанное гендерное различие выявлено в молодом возрасте (18–44 лет), но не обнаруживалось в среднем и пожилом (45–74 лет) возрасте. Отсутствие гендерных различий среди лиц 45–74 лет может объясняться небольшим размером выборки и формированием ее по обращаемости. Вместе с тем нельзя исключать вклад увеличения распространенности ожирения среди мужчин в Российской Федерации с 11,4% в 2003 г. до 26,9% в 2013 г. (у женщин за этот период распространенность ожирения увеличилась с 23,7% до 30,8%) [12].

## Выводы

1. Среди лиц, обратившихся на амбулаторный прием, отягощенный семейный анамнез имели 58%, ожирение – 24%, возраст старше 44 лет – 44%; на недостаточную физическую активность и/или редкое употребление овощей и фруктов указали 65% обследованных лиц.

## Литература/References

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 2S. С. 1–157. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu., editors. Standards of specialized diabetes care. 11th Ed. *Diabetes mellitus*. 2023; 26 (2S): 1–157. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM13042.]
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 2. С. 104–123. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26 (2): 104–123. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM13035.]
- Национальные клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022 г., 251 с. [Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. 2022. 251 p. (In Russ.)] cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290\_2.
- Мустафина С. В., Рымар О. Д., Сазонова О. В. и др. Валидация финской шкалы риска «FINDRISK» на европеоидной популяции Сибири // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 113–118. [Mustafina S. V., Rymar O. D., Sazonova O. V. et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISK) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes mellitus*. 2016; 19 (2): 113–118. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM200418-10.]
- Шальнова С. А., Драпкина О. М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 209–215. [Shal'nova S. A., Drapkina O. M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (3): 209–215. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.]
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 2S. С. 4–61. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019; 22 (2S): 4–61. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM12208.]
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. П. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. P. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016; 19 (2): 104–112. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM2004116-17.]
- Салухов В. В., Минаков А. А., Шарыпова Т. Г. и др. Нарушения углеводного обмена и их исходы в отдаленном периоде у госпитализированных пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. 2022. Т. 25. № 5. С. 468–476. [Salukhov V. V., Minakov A. A., Sharypova T. G. et al. Carbohydrate metabolism disorders and their outcomes in the long-term period in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes mellitus*. 2022; 25 (5): 468–476. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM12856.]
- Вечорко В. И., Евсиков В. М., Байкова О. А., Дорошенко Д. А. Частота гипергликемии у пациентов с COVID-19 пневмонией // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 6. С. 58–65. [Vechorko V. I., Evsikov V. M., Baikova O. A., Doroshenko D. A. Prevalence of hyperglycemia in patients with COVID-19 and pneumonia. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24 (6): 58–65. (In Russ.) doi.org/10.17116/profmed20212406158.]
- Каронова Т. Л., Михайлова А. А., Лагутина Д. И. и др. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клиничко-морфологическое исследование // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 6. С. 515–525. [Karonova T. L., Mikhailova A. A., Lagutina D. I. et al. Glucose metabolism disorders associated with COVID-19: clinical and morphological study. *Diabetes mellitus*. 2023; 26 (6): 515–525. (In Russ.) doi.org/10.14341/DM13041.]
- Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9. С. 13–20. [Evstifeeva S. E., Shal'nova S. A., Deev A. D. et al. Diabetes risk and association with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (9): 13–20. (In Russ.) doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.]
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 4–10. [Shal'nova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (4): 4–10. (In Russ.) doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.]

2. О транзиторной гипергликемии сообщили 41% обследованных лиц, 40% – в возрасте 18–44 лет, 43% – в возрасте 45–74 лет, наиболее частой ее причиной являлось заболевание COVID-19. В возрасте 18–44 лет транзиторная гипергликемия обнаруживалась со сравнимой частотой у лиц обоих полов, в возрасте 45–74 лет о ней чаще сообщали мужчины.

3. Балл по шкале FINDRISK у лиц, обратившихся на амбулаторный прием, составил 9 {4; 14} в целом по группе, 7 {1; 16} у мужчин, 10 {7; 14} у женщин (без статистически значимых гендерных различий). Очень высокий риск развития СД в течение 10 лет выявлен у 3% обследованных лиц, высокий риск – у 21%, умеренный риск – у 16%, слегка повышенный риск – у 30%, низкий риск – у 30%. В возрасте 18–44 лет балл по шкале FINDRISK был выше у женщин, в возрасте 45–74 лет гендерные различия отсутствовали.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИВЫЧНО-ИЗБЫТОЧНОГО НАПРЯЖЕНИЯ АККОМОДАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ МИОПИИ

Таскина Е. С., Мудров В. А., Михайлова А. А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), e-mail: taskins@yandex.ru

В последние годы отмечается увеличение объема зрительной работы с использованием электронных устройств, что приводит к частым нарушениям аккомодации. Оценка эффективности терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации (ПИНА) остается актуальной для изучения. Цель работы: создать при помощи нейросетевого анализа технологию прогнозирования эффективности терапии ПИНА у пациентов с различной степенью миопии. Обследовано 84 пациента возрастом 23 [22; 25] года. Проведено офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, визометрию, определение объема относительной аккомодации (ОА), А-сканирование глаза до и после курса мидриатических средств и аппаратного лечения. Сформированы 4 группы исследования: контрольная группа – пациенты с ПИНА без миопии (n=24), 3 клинические группы – пациенты с ПИНА и с миопией разных степеней (n=60). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Технология прогнозирования эффективности лечения ПИНА реализована на базе многослойного перцептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 9,5%. Структура обучаемой нейронной сети включала 12 входных нейронов (исходный сферический компонент рефракции: ПИНА без миопии, ПИНА с миопией легкой, средней и тяжелой степени, значение остроты зрения, общего ОА, положительной части ОА, толщины хрусталика, передне-задней оси, полнота оптической коррекции: отсутствует, неполная, полная), два скрытых слоя, содержащих 4 и 3 единицы соответственно и 4 выходных нейрона. Выходные нейроны представляют собой 4 кластера, характеризующие уменьшение сферического компонента рефракции после лечения: 1-й кластер – менее 0,25, 2-й кластер – от 0,25 до 0,5, 3-й кластер – от 0,5 до 0,75, 4-й кластер – более 0,75. Предложенная нейросеть не испытывает затруднений в прогнозировании эффективности терапии ПИНА у пациентов с различной степенью миопии и может быть использована в клинической практике.

Ключевые слова: миопия, привычно-избыточное напряжение аккомодации, нейросеть, технология прогнозирования, эффективность лечения.

## USING NEURAL NETWORKS TO PREDICT EFFICIENCY OF ACCOMMODATIVE SPASM THERAPY FOR MYOPIA

Taskina E. S., Mudrov V. A., Mikhailova A. A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Chita, Gorkiy St., 39a), e-mail: taskins@yandex.ru

In our days, the number of electronic devices we use is increasing. Intensive use of the television, computer or other electronic device often leads to accommodation disorder. Thus, assessment of the effectiveness of accommodative spasm therapy remains relevant. The aim of the research is to create a neural network predictor for effectiveness of accommodative spasm therapy in patients with myopia. 84 patients aged 23 years [22; 25] were examined. An ophthalmologic examination included a computerized eye exam (autorefractometry), eye visometry, determination of the relative accommodation volume (OOA), A-scan before and after a course of mydriatic agents and hardware eye treatment. 4 study groups were formed. The control group included patients with accommodative spasm without myopia (n=24), the other 3 groups consisted of patients with accommodative spasm and with different degrees of myopia (n=60). Statistical analysis was carried out using software IBM SPSS 25.0. Results. To predict the effectiveness of accommodative spasm treatment, we used the Multilayer Perceptron technique. The percentage of incorrect predictions was 9.5%. The structure of the neural network used includes 12 input neurons, two hidden layers containing 4 and 3 units, respectively, and 4 output neurons. The initial spherical elements of the refraction are: accommodative spasm without myopia, accommodative spasm with mild, moderate and severe myopia, visual acuity, relative accommodation volume, positive relative accommodation, lens thickness, anterior-posterior axis, optical correction (absent, incomplete, complete). Output neurons represent 4 clusters showing a decrease in refractive index after the treatment: less than 0.25 in cluster 1, from 0.25 to 0.5 in cluster 2, from 0.5 to 0.75 in cluster 3, more than 0.75 in clusters 4. The proposed neural network has no difficulties in predicting the effectiveness of accommodative spasm therapy in patients with myopia and can be used in clinical practice.

Keywords: myopia, accommodative spasm, neural network predictor, treatment efficiency.

## Введение

За последние два десятилетия наблюдается интенсивный рост использования различных технологических устройств во всех сферах жизни, что повышает эффективность работы, улучшает доступ к информации и облегчает коммуникацию [1, 2]. Однако данное повсеместное явление негативно влияет на здоровье глаз населения в целом, развивая симптомы, которые в совокупности составляют так называемый компьютерный зрительный синдром (КЗС). Американская оптометрическая ассоциация определяет его как комплекс зрительных нарушений, возникающих в результате длительного использования электронных гаджетов, таких как смартфоны, компьютеры, игровые консоли, планшеты и электронные книги [1, 2].

КЗС включает глазные, зрительные и экстраокулярные симптомы. Глазные симптомы включают сухость, ощущения инородного тела в конъюнктивальной полости, покраснение, раздражение, дискомфорт в рамках формирования синдрома «сухого глаза». К визуальным симптомам относятся астенопические жалобы в виде нечеткости и напряжения зрения, зрительной усталости, а также диплопии, которые обусловлены нарушением аккомодации. Экстраокулярные симптомы включают головную боль и боль в плечах, шее и спине, связанные с вынужденным положением при работе за компьютером [3]. Выраженность симптомов часто зависит от сохранности зрительных функций, продолжительности экранного времени и условий организации работы. Причинами ухудшения могут быть неправильный уровень освещенности (300 и более люкс), блики на цифровом экране, неправильное расстояние просмотра, плохая посадка, а также нарушение гигиены зрения [4]. Необходимы профилактические стратегии для снижения распространенности этого состояния, которое может повлиять на производительность и качество жизни [5].

Проблема развития КЗС актуальна в любом возрасте. Наибольшему риску подвергаются те люди, которые проводят два или более часов непрерывно за компьютером или используют устройства с цифровым экраном каждый день [6]. Авторы Scami-Bernal F. et al. (2024) опубликовали данные систематического обзора и мета-анализа, по результатам которого 7 из 10 человек страдают КЗС [1]. Многие зрительные симптомы часто носят временный характер и исчезают после прекращения работы за компьютером или использования цифрового устройства. Тем не менее некоторые люди могут испытывать продолжающееся снижение зрительных функций, например нечеткость зрения вдаль, даже после прекращения работы за компьютером. По этой причине миопия является одной из основных растущих проблем общественного здравоохранения. В настоящее время более 2 миллиардов человек во всем мире страдают миопией, а к 2050 году ожидается повышение до 5 миллиардов человек во всем мире, то есть почти половина прогнозируемого населения планеты [7].

Если ничего не предпринять для устранения причины проблемы, симптомы будут повторяться и, возможно, ухудшаться из-за напряжения аккомодации и развития псевдомиопии [1]. Привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) представляет собой длительно существующий гипертонус цилиарной мышцы, вызывающий миопизацию имеющейся рефракции и не снижающий максимальную скорректированную остроту зрения [8]. На сегодняшний день увеличивается количество пациентов с напряжением аккомодации,

связанным с длительной зрительной нагрузкой на близком расстоянии и при работе за компьютером. Комплекс лечения включает коррекцию режима работы и отдыха, гимнастику для глаз, а иногда могут потребоваться и медикаментозное или аппаратное лечение. Важным условием является полная постоянная оптическая коррекция зрения (контактная, очковая или лазерная). Результаты лечения ПИНА зависят от большого числа факторов, таких как исходная острота зрения и тип рефракции, полнота оптической коррекции, параметры аккомодации, анатомические особенности строения глаза, наличие комплекса со стороны пациента [8]. Оценка эффективности терапии ПИНА остается актуальной для изучения.

С каждым годом все чаще находят применение в медицине, и в частности, в офтальмологии, инструменты искусственного интеллекта или нейронные сети, которые вовлекаются в обнаружение и индивидуальный контроль различных заболеваний [9]. Их медицинское применение в офтальмологии может улучшить клинические обследования и персонализированное прогнозирование эффективности лечения нарушения зрительных функций [7, 10].

Цель работы: создать при помощи нейросетевого анализа технологию прогнозирования эффективности терапии ПИНА у пациентов с различной степенью миопии.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 84 пациента возрастом 23 [22; 25] года, из них 51,2% мужчины (43 из 84). Всем обследуемым проведено офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, визометрию, определение относительного объема аккомодации (общего, отрицательной и положительной частей), А-сканирование глаза до и после курса мидриатических средств (глазные капли Фенилэфрин 5,0% + Тропикамид 0,8% – по 1 капле на ночь в течение 1 месяца) и ежедневного аппаратного лечения в течение 10 дней (офтальмологический периметрический мускулотренинг «САККАДА», аппарат лазерный для диагностики и восстановления бинокулярного зрения «Форбис», аккомодотренинг «Ручеек» / приставка «Каскад» к аппарату «АМО-АТОС» через день, аппарат магнитотерапии «АМО-АТОС» с приставкой «Изумруд» / «Рубин» через день, упражнения для глаз по Аветисову–Мацу) [11].

К одним из субъективных методов исследования аккомодации относится определение объема относительной аккомодации (ОАА) по методу Аветисова-Шаповалова [12]. Согласно указанному методу определяют максимально переносимую силу отрицательных и положительных линз при бинокулярной фиксации текста на расстоянии 33 см (угол конвергенции равен 110 при глазной базе 64 мм), соответствующего остроте зрения 0,7 (текст № 4 таблицы Д. А. Сивцева) в условиях полной коррекции для дали и при наличии бинокулярного зрения. Сумма абсолютных значений положительной и отрицательной части составляет ОАА.

Сформированы 4 группы исследования: контрольная группа – пациенты с ПИНА без миопии (n=24) и клинические группы – пациенты, имеющие ПИНА и миопию (n=60). В зависимости от степени миопии клинические группы разделены на: 1-ю группу – пациенты с миопией легкой степени (n=21), 2-ю группу – с миопией средней степени (n=24) и 3-ю группу – с миопией высокой степени (n=15).

Офтальмологическое обследование проводилось в отделении офтальмологии клинико-диагностического подразделения диагностической поликлиники Клиники

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ и в отделении офтальмологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» в период 2023–2024 гг. В исследование включались пациенты старше 18 лет. Критериями исключения из исследования стали: амблиопия; анизометропия; анизейкония; астигматизм; гиперметропия; спазм аккомодации; воспалительные заболевания переднего отрезка глаза; острые инфекционные заболевания; тяжелая офтальмологическая и соматическая патология, препятствующая проведению исследования; беременность и лактация. Исследования у всех пациентов выполнены с их согласия и соответствовали этическим принципам, предьявляемым Хельсинкской Декларацией Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Перед началом анализа вариационные ряды тестировали на нормальность при помощи W-критерия Шапиро – Уилка. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану, нижний и верхний квартили (Me [25; 75]). Для сравнения независимых подгрупп и контрольной группы по одному количественному признаку использовался H-критерий Краскела – Уоллиса, при наличии статистической значимости различий

проводили попарное сравнение с помощью U-критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони ( $p < 0,008$ ). Для оценки значимости динамических изменений применялся Z-критерий Вилкоксона. Для оценки характера и силы корреляционных взаимосвязей между показателями рассчитывали г-коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные показатели анализировали при помощи критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой на правдоподобие. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Статистически значимые параметры включены в базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США) [13].

### Результаты исследования

Возраст лиц, включенных в исследование, сопоставим и составил в контрольной группе 23,0 [22,0; 25,75] года, в 1-й группе – 21,0 [20,5; 25,0] года, во второй – 23,0 [22,25; 24,0] года и в 3-й группе – 23,0 [21,0; 24,0] года ( $H = 0,91$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,82$ ). Все пациенты клинических групп имели полную оптическую коррекцию. В таблице 1 представлены общие параметры групп исследования.

Таблица 1

Оценка значимости различий номинальных показателей параметров исследования в группах

Параметры	Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
		1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Мужской пол, %	50,0% (12/24)	52,4% (11/21)	58,3% (14/24)	40,0% (6/15)	$\chi^2 = 1,27$ , $df = 3$ , $p = 0,74$
Оптическая коррекция:					
Нет	100,0% (24/24)	38,0% (8/21)	25,0% (6/24)	13,3% (2/15)	$\chi^2 = 45,83$ , $df = 6$ , $p < 0,001$
Неполная	0,0% (0/24)	38,0% (8/21)	16,7% (4/24)	40,0% (6/15)	
Полная	0,0% (0/24)	24,0% (5/21)	58,3% (14/24)	46,7% (7/15)	

Все пациенты, включенные в исследование, имели максимальную скорректированную остроту зрения, равную 1,0. Значение остроты зрения в группах исследования до и после лечения на оба глаза представлено в таблице 2. На фоне лечения отмечалось увеличение остроты зрения на оба глаза на 0,05 [0,025; 0,2] ( $p < 0,001$ ).

Показатель сферического компонента рефракции до и после лечения на оба глаза в выборках представлен в таблице 2. Полученные данные подтверждают корректность формирования исследуемых групп. После проведенного лечения зафиксировано уменьшение сферического компонента рефракции на оба глаза в группах на -0,5 [-0,625; -0,25] D. При этом максимальное умень-

шение сферического компонента рефракции на оба глаза после проведенной терапии больше зафиксировано у пациентов с миопией средней ( $U = 24,0$ ,  $p < 0,001$ ) и высокой степени ( $U = 45,0$ ,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ПИНА без миопии.

Значение отрицательной и положительной частей относительной аккомодации (OOA Minus, OOA Plus), а также общего OOA (сумма абсолютных значений отрицательной и положительной частей относительной аккомодации, OOA Plus Minus) до и после лечения представлено в таблице 2. После лечения отмечено увеличение OOA Minus на 1,0 [0,0; 1,0] D, OOA Plus на 2,0 [1,5; 3,0] D и OOA Plus Minus 2,75 [2,0; 3,87] D в группах исследования.

Таблица 2

Значение остроты зрения, сферического компонента рефракции, объема относительной аккомодации в исследуемых группах

Параметры	Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика	
		1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)		
Острота зрения без коррекции правого глаза	до лечения	0,85 [0,8; 0,97]	0,1 [0,1; 0,2]	0,05 [0,02; 0,05]	0,04 [0,02; 0,05]	$H = 71,12$ , $df = 3$ , $p < 0,001$
	после лечения	1,0 [0,92; 1,2]	0,2 [0,15; 0,35]	0,07 [0,05; 0,1]	0,04 [0,02; 0,05]	$H = 73,67$ , $df = 3$ , $p < 0,001$

Параметры		Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
			1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,091 p<0,001	Z=-2,712 p=0,007	Z=-4,199 p<0,001	Z=-1,732 p=0,040	z-score
Острота зрения без коррекции левого глаза	до лечения	0,9 [0,7; 1,0]	0,15 [0,1; 0,3]	0,05 [0,03; 0,05]	0,02 [0,02; 0,02]	H=73,05, df=3, p<0,001
	после лечения	1,0 [0,92; 1,2]	0,3 [0,15; 0,5]	0,07 [0,05; 0,1]	0,03 [0,03; 0,04]	H=73,73, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,117 p<0,001	Z=-3,458 p=0,001	Z=-3,763 p<0,001	Z=-2,762 p=0,006	z-score
Острота зрения без коррекции в среднем на оба глаза	до лечения	0,87 [0,76; 0,95]	0,15 [0,1; 0,37]	0,05 [0,03; 0,05]	0,02 [0,02; 0,03]	H=73,02, df=3, p<0,001
	после лечения	1,05 [0,92; 1,17]	0,25 [0,15; 0,5]	0,07 [0,05; 0,12]	0,03 [0,03; 0,04]	H=76,16, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,199 p<0,001	Z=-3,280 p=0,001	Z=-4,130 p<0,001	Z=-2,762 p=0,006	z-score
Разница в остроте зрения правого глаза до и после лечения		0,2 [0,12; 0,3]	0,1 [0,025; 0,2]	0,05 [0,05; 0,05]	0,0 [0,0; 0,0]	H=43,42, df=3, p<0,001
Разница в остроте зрения левого глаза до и после лечения		0,2 [0,12; 0,27]	0,1 [0,01; 0,2]	0,03 [0,02; 0,05]	0,01 [0,0; 0,03]	H=24,57, df=3, p<0,001
Разница в остроте зрения в среднем обоих глаз до и после лечения, D		0,25 [0,12; 0,25]	0,1 [0,025; 0,15]	0,04 [0,03; 0,05]	0,01 [0,0; 0,02]	H=32,45, df=3, p<0,001
Сферический компонент рефракции правого глаза, D	до лечения	-0,25 [-0,5; 0,0]	-2,0 [-2,5; -1,37]	-4,0 [-4,5; -3,06]	-7,0 [-7,5; -6,5]	H=76,45, df=3, p<0,001
	после лечения	0,0 [0,0; 0,0]	-1,75 [-2,0; -0,75]	-2,87 [-3,5; -2,31]	-7,0 [-7,0; -6,23]	H=75,69, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-3,520 p<0,001	Z=-3,776 p<0,001	Z=-4,327 p<0,001	Z=-3,078 p=0,002	z-score
Сферический компонент рефракции левого глаза, D	до лечения	0,0 [-0,5; 0,0]	-1,75 [-2,12; -1,37]	-3,75 [-4,37; -3,0]	-7,5 [-7,75; -7,25]	H=76,38, df=3, p<0,001
	после лечения	0,0 [0,0; 0,0]	-1,25 [-1,75; -0,75]	-3,0 [-3,5; -2,25]	-6,5 [-7,0; -6,0]	H=74,77, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,762 p=0,006	Z=-3,867 p<0,001	Z=-4,313 p<0,001	Z=-3,111 p=0,002	z-score
Сферический компонент рефракции в среднем обоих глаз, D	до лечения	-0,19 [-0,44; 0,03]	-1,87 [-2,25; -1,25]	-3,75 [-4,53; -3,03]	-7,37 [-7,75; -7,37]	H=77,29, df=3, p<0,001
	после лечения	0,0 [0,0; 0,0]	-1,25 [-1,87; -0,81]	-2,93 [-3,5; -2,25]	-6,75 [-7,12; -6,5]	H=76,92, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-3,758 p<0,001	Z=-4,028 p<0,001	Z=-4,310 p<0,001	Z=-3,441 p=0,001	z-score
Разница оптической силы линзы правого глаза до и после лечения, D		-0,25 [-0,5; -0,0]	-0,25 [-0,75; -0,25]	-0,75 [-1,43; -0,5]	-0,5 [-0,75; -0,25]	H=23,95, df=3, p<0,001
Разница сферического компонента рефракции левого глаза до и после лечения, D		-0,0 [-0,4; 0,0]	-1,50 [-0,75; -0,25]	-0,75 [-1,19; -0,5]	-0,5 [-0,75; -0,5]	H=33,59, df=3, p<0,001
Разница сферического компонента рефракции в среднем обоих глаз до и после лечения, D		-0,19 [-0,29; -0,03]	-0,37 [-0,62; -0,19]	-0,62 [-1,4; -0,62]	-0,62 [-0,75; -0,62]	H=37,25, df=3, p<0,001

Параметры		Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
			1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Отрицательная часть относительной аккомодации (OOA*Minus), D	до лечения	3,25 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	H=15,29, df=3, p=0,002
	после лечения	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,37]	4,0 [4,0; 4,0]	H=5,56, df=3, p=0,14
Положительная часть относительной аккомодации (OOA*Plus), D	до лечения	-3,75 [-3,12; -5,0]	-5,0 [-4,0; -5,0]	-5,0 [-4,0; -5,85]	-4,0 [-3,0; -5,5]	H=3,78, df=3, p=0,29
	после лечения	-7,0 [-6,25; -7,37]	-7,0 [-6,0; -7,0]	-7,0 [-6,0; -7,37]	-6,0 [-6,0; -6,0]	H=15,03, df=3, p=0,002
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,3 p<0,001	Z=-4,03 p<0,001	Z=-4,30 p<0,001	Z=-3,63 p=0,001	z-score
Общий OOA* до лечения (OOA*PlusMinus), D	до лечения	7,0 [6,62; 9,0]	8,5 [7,75; 9,0]	9,0 [7,25; 9,37]	7,0 [6,0; 8,5]	H=7,23, df=3, p=0,07
	после лечения	11,0 [10,25; 11,5]	10,5 [10,0; 11,5]	11,0 [10,0; 11,5]	10,0 [10,0; 10,0]	H=14,56, df=3, p=0,002
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,323 p<0,001	Z=-4,031 p<0,001	Z=-4,310 p<0,001	Z=-4,460 p=0,001	z-score
Разница отрицательной части относительной аккомодации до и после лечения (OOA*Minus), D		0,5 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,75 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	H=8,35, df=3, p=0,039
Разница положительной части относительной аккомодации до и после лечения (OOA*Plus), D		2,75 [2,0; 3,5]	2,0 [1,25; 2,5]	2,0 [1,5; 2,5]	2,0 [1,0; 3,0]	H=7,84, df=3, p=0,049
Разница общего OOA* до и после лечения (OOA*PlusMinus), D		3,25 [2,0; 4,37]	2,5 [1,75; 3,0]	2,25 [2,0; 3,37]	3,0 [1,5; 4,0]	H=4,08, df=3, p=0,25

Примечание: \* OOA – объем относительной аккомодации. В программе SPSS критерий Вилкоксона автоматический преобразуется в критерий Z (z-score)

В дальнейшем проанализированы параметры биометрии глаза (глубина передней камеры глаза, толщина хрусталика) до и после терапии. Разница глубины передней камеры до и после лечения в выборках в среднем на оба глаза составила 0,06 [0,03; 0,09] мм (p<0,001). При этом максимальное увеличение глубины передней камеры обнаружено в 3-й клинической группе пациентов с миопией высокой степени по сравнению с контролем (U=94,5, p<0,001) (таблица 3).

После проводимого лечения выявлено уменьшение толщины хрусталика в среднем обоих глаз

на 0,05 [0,03; 0,09] мм (p<0,001). Максимальная разница в толщине хрусталика в среднем обоих глаз до и после лечения наблюдалась у пациентов с миопией средней (U=183,0, p=0,03) и высокой степени (U=103,5, p=0,03) по сравнению с контролем (таблица 3).

Значение передне-задней оси (ПЗО) на оба глаза у пациентов исследуемых групп представлено в таблице 3. Полученные данные подтверждают корректность формирования группы исследования.

Таблица 3

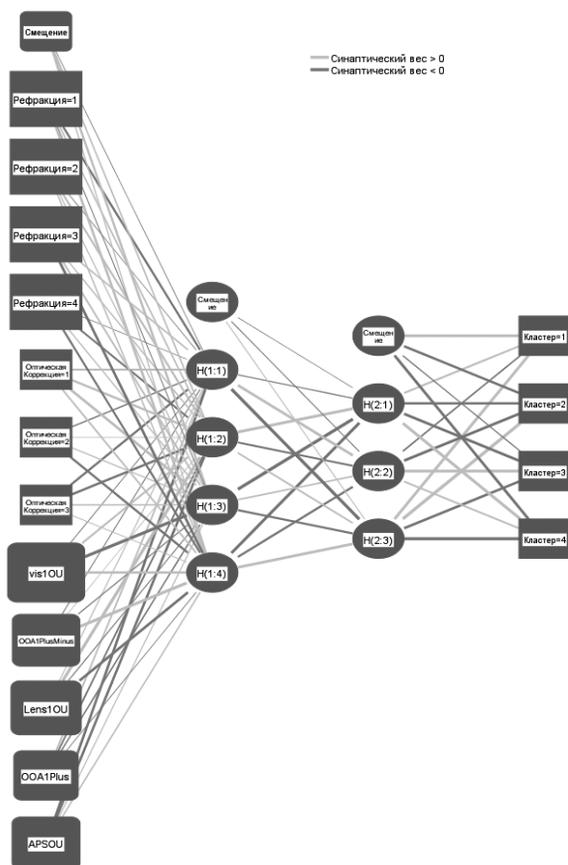
Значение параметров А-сканирования в исследуемых группах

Параметры		Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
			1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Глубина передней камеры глаза правого глаза, мм	до лечения	3,31 [3,24; 3,49]	3,41 [3,26; 3,54]	3,34 [3,3; 3,39]	3,24 [3,22; 3,3]	H=11,57, df=3, p=0,009
	после лечения	3,33 [3,22; 3,55]	3,48 [3,28; 3,58]	3,43 [3,37; 3,45]	3,36 [3,3; 3,4]	H=6,52, df=3, p=0,09
Оценка значимости динамических изменений		Z=-1,122 p=0,262	Z=-3,485 p<0,001	Z=-3,069 p=0,002	Z=-4,441 p=0,001	z-score

Параметры		Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
			1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Глубина передней камеры глаза левого глаза, мм	до лечения	3,34 [3,24; 3,46]	3,41 [3,25; 3,55]	3,37 [3,28; 3,4]	3,26 [3,25; 3,29]	H=7,87, df=3, p=0,05
	после лечения	3,31 [3,27; 3,54]	3,51 [3,27; 3,59]	3,45 [3,37; 3,48]	3,35 [3,32; 3,41]	H =5,88, df=3, p=0,118
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,328 p=0,02	Z=-3,927 p<0,001	Z=-3,305 p=0,001	Z=-4,441 p=0,001	z-score
Глубина передней камеры глаза в среднем обоих глаз, мм	до лечения	3,32 [3,24; 3,47]	3,43 [3,26; 3,53]	3,37 [3,29; 3,4]	3,25 [3,23; 3,29]	H =9,74, df=3, p=0,02
	после лечения	3,32 [3,24; 3,54]	3,51 [3,28; 3,57]	3,44 [3,37; 3,47]	3,35 [3,31; 3,4]	H =6,27, df=3, p=0,09
Оценка значимости динамических изменений		Z=-2,02 p=0,043	Z=-3,932 p<0,001	Z=-3,294 p=0,001	Z=-4,422 p=0,001	z-score
Разница глубины передней камеры глаза правого глаза до и после лечения, мм		0,03 [0,02; 0,08]	0,05 [0,01; 0,07]	0,07 [0,05; 0,09]	0,11 [0,11; 0,14]	H =28,35, df=3, p<0,001
Разница глубины передней камеры глаза левого глаза до и после лечения, мм		0,03 [0,01; 0,1]	0,05 [0,02; 0,06]	0,08 [0,07; 0,1]	0,01 [0,09; 0,1]	H =17,24, df=3, p=0,001
Разница глубины передней камеры глаза в среднем обоих глаз до и после лечения, мм		0,04 [0,02; 0,09]	0,05 [0,01; 0,07]	0,08 [0,05; 0,09]	0,11 [0,1; 0,12]	H =27,81, df=3, p<0,001
Толщина хрусталика правого глаза, мм	до лечения	3,27 [3,17; 3,36]	3,29 [3,24; 3,36]	3,42 [3,37; 3,48]	3,54 [3,53; 3,59]	H =47,25, df=3, p<0,001
	после лечения	3,19 [3,13; 3,31]	3,27 [3,2; 3,31]	3,31 [3,25; 3,4]	3,49 [3,48; 3,52]	H =42,32, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,323 p<0,001	Z=-3,932 p<0,001	Z=-4,290 p<0,001	Z=-3,499 p<0,001	z-score
Толщина хрусталика левого глаза, мм	до лечения	3,25 [3,13; 3,37]	3,31 [3,25; 3,36]	3,42 [3,35; 3,46]	3,6 [3,55; 3,65]	H =52,53, df=3, p<0,001
	после лечения	3,17 [3,11; 3,32]	3,27 [3,2; 3,3]	3,32 [3,24; 3,4]	3,52 [3,45; 3,53]	H =44,49, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-3,74 p<0,001	Z=-4,025 p<0,001	Z=-4,294 p<0,001	Z=-3,441 p=0,001	z-score
Толщина хрусталика в среднем обоих глаз, мм	до лечения	3,27 [3,15; 3,35]	3,3 [3,25; 3,36]	3,42 [3,36; 3,47]	3,59 [3,15; 3,35]	H =51,96, df=3, p<0,001
	после лечения	3,18 [3,12; 3,31]	3,26 [3,19; 3,3]	3,31 [3,25; 3,4]	3,52 [3,46; 3,54]	H =44,6, df=3, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		Z=-4,299 p<0,001	Z=-4,019 p<0,001	Z=-4,290 p<0,001	Z=-3,442 p=0,001	z-score
Разница в толщине хрусталика правого глаза до и после лечения, мм		0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,02; 0,05]	0,07 [0,04; 0,12]	0,07 [0,05; 0,07]	H =12,87, df=3, p=0,005
Разница в толщине хрусталика левого глаза до и после лечения, мм		0,04 [0,02; 0,08]	0,04 [0,02; 0,06]	0,08 [0,03; 0,12]	0,07 [0,05; 0,1]	H =11,59, df=3, p=0,009
Разница в толщине хрусталика в среднем обоих глаз до и после лечения, мм		0,04 [0,03; 0,09]	0,04 [0,02; 0,05]	0,07 [0,03; 0,12]	0,07 [0,05; 0,08]	H =8,95, df=3, p=0,03

Параметры	Контрольная группа (n=24)	Клинические группы (n=60)			Тестовая статистика
		1-я группа (n=21)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=15)	
Значение передне-задней оси правого глаза, мм	23,12 [22,76; 23,17]	24,17 [23,98; 24,78]	25,04 [24,61; 25,65]	26,17 [26,15; 27,19]	H =17,81, df=3, p<0,001
Значение передне-задней оси левого глаза, мм	23,13 [22,79; 23,15]	24,18 [23,96; 24,79]	25,02 [24,66; 25,61]	26,15 [26,12; 27,17]	H =19,24, df=3, p=0,001
Значение передне-задней оси в среднем обоих глаз, мм	23,13 [22,78; 23,16]	24,17 [23,98; 24,79]	25,03 [24,63; 25,62]	26,17 [26,15; 27,19]	H =17,89, df=3, p<0,001

Технология прогнозирования эффективности лечения ПИНА реализована на базе многослойного перцептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 9,5%. Структура обучаемой нейронной сети включала 12 входных ней-



**Рис. 1.** Конфигурация многослойного перцептрона  
Примечание: степень рефракции 1–4 – контроль (пациенты с ПИНА без миопии) и клинические группы (пациенты с миопией различной степени); оптическая коррекция 1–3 – полнота оптической коррекции (отсутствует, неполная, полная); Vis1 OU – острота зрения обоих глаз до лечения; OOA1 Plus Minus – значение общего объема относительной аккомодации обоих глаз до лечения; Lens1OU – толщина хрусталика обоих глаз до лечения; OOA1 Plus – значение положительной части объема относительной аккомодации обоих глаз до лечения; APS OU – передне-задняя ось; кластер 1–4 – кластеры прогностического значения уменьшения сферического компонента рефракции обоих глаз после лечения (1-й кластер – менее 0,25, 2-й кластер – от 0,25 до 0,5, 3-й кластер – от 0,5 до 0,75, 4-й кластер – более 0,75).

ронов (исходный сферический компонент рефракции, значение остроты зрения, общего ООА, положительной части ООА, толщины хрусталика, передне-задней оси, полнота оптической коррекции), два скрытых слоя, содержащие 4 и 3 единицы соответственно и 4 выходных нейрона (рис. 1). Выходные нейроны представляют собой 4 кластера, характеризующие уменьшения сферического компонента рефракции после лечения: 1-й кластер – менее 0,25, 2-й кластер – от 0,25 до 0,5, 3-й кластер – от 0,5 до 0,75, 4-й кластер – более 0,75.

В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Разработанная нейросеть не испытывает затруднений в прогнозировании уменьшения сферического компонента рефракции на фоне лечения ПИНА (таблица 4).

Таблица 4

**Информативность разработанной технологии прогнозирования**

Увеличение остроты зрения	AUC	Статистическая значимость	Чувствительность	Специфичность
1-й кластер – 0–0,25	0,950	p<0,001	0,94	0,92
2-й кластер – 0,25–0,5	0,998	p<0,001	0,98	0,97
3-й кластер – 0,5–0,75	0,990	p<0,001	0,92	0,95
4-й кластер – более 0,75	0,981	p<0,001	1,00	0,96

В нормированном пространстве площадь под ROC-кривой эквивалентна вероятности, что нейронная сеть присвоит больший вес случайно выбранной положительной сущности, чем случайно выбранной отрицательной, поэтому наглядная оценка площади под со-

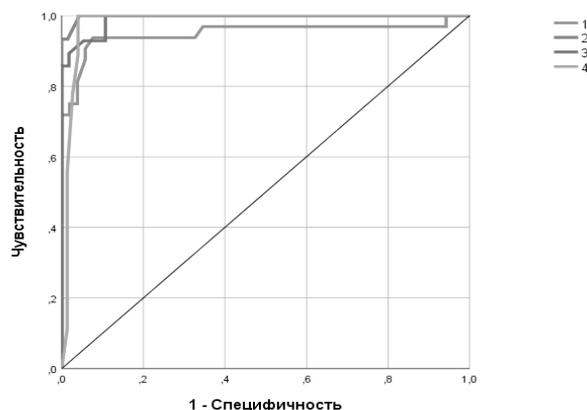


Рис. 2. Площадь под ROC-кривыми

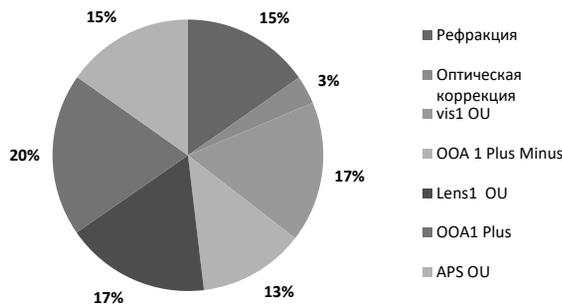


Рис. 3. Важность независимых переменных

Примечание: группы – контроль (пациенты с ПИНА без миопии) и клиническая группа (пациенты с миопией различной степени); Vis1 OU – острота зрения обоих глаз до лечения; OOA1 PlusMinus – значение общего объема относительной аккомодации обоих глаз до лечения; Lens1 OU – толщина хрусталика обоих глаз до лечения; OOA1 Plus – значение положительной части относительной аккомодации обоих глаз до лечения; APS OU – передне-задняя ось

ответствующими ROC-кривыми также представляет практический интерес (рис. 2).

Оценка важности независимых переменных, включенных в нейронную сеть свидетельствует о том, что уменьшение сферического компонента рефракции в большей степени зависит от положительной части ООА, толщины хрусталика и остроты зрения (рис. 3).

### Обсуждение

В настоящее время КЗС определяется как «комплекс проблем со зрением, связанных с работой вблизи во время использования компьютера». В связи с широким распространением и увеличением разнообразия цифровых устройств значительно возросло их использование среди всех возрастных групп. Хотя симптомы обычно преходящие, они могут вызывать постоянный зрительный дискомфорт и миопизацию у пациентов [1, 3].

В настоящее время проводятся исследования по разработке и внедрению эффективных методов диагностики и лечения напряжения и спазма аккомодации, а также миопии, основанных на индивидуальном под-

### Литература/References

1. Ccami-Bernal F., Soriano-Moreno D.R., Romero-Robles M.A. et al. Prevalence of computer vision syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Optom.* 2024; 17 (1): 100482. DOI: 10.1016/j.optom.2023.100482.
2. Calixte R., Rivera A., Oridota O. et al. Social and Demographic Patterns of Health-Related Internet Use Among Adults in the United States: A Secondary Data Analysis of the Health Information National Trends Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 19 (18): 6856. DOI: 10.3390/ijerph17186856.
3. Anbesu E. W., Lema A. K. Prevalence of computer vision syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2023; 31 (1): 1801. DOI: 10.1038/s41598-023-28750-6.
4. Gadain Hassan H. A. Computer Vision Syndrome Among Medical Students at the University of Khartoum, Sudan: Prevalence and Associated Factors. *Cureus.* 2023; 9 (5): e38762. DOI: 10.7759/cureus.38762.
5. Тарутта Е. П., Проскурина О. В., Маркосян Г. А. др. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии // Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13. № 4. С. 7–16. [Tarutta E. P., Proskurina O. V., Markosyan G. A. et al. A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression. *Russian Ophthalmological Journal.* 2020; 13 (4): 7–16. (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16.

ходе с использованием искусственного интеллекта [7, 10]. Lin H. et al. (2018) проанализировали при помощи искусственного интеллекта массив клинических показателей и определили закономерности возникновения и прогрессирования миопии у детей и подростков. Модель показала хорошую прогностическую эффективность (AUC варьировалась от 0,801 до 0,837) на срок до 8 лет в будущее [14]. Yang X. et al. (2020) разработали модель прогнозирования миопии у подростков, основываясь как на инструментальных офтальмологических обследованиях, так и на поведенческих данных учащихся начальной школы. Предложенная модель также достигла приемлемой производимости и точности [15]. Yang M. et al. (2023) предложили прогнозирование остроты зрения при патологической близорукости с миопической хориоидальной неоваскуляризацией на фоне интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза с использованием глубокой нейронной сети на основе изображений оптической когерентной томографии. Модель достигла высокой производимости за счет включения исходных данных остроты зрения, сканов оптической когерентной томографии и данных после инъекции [16].

### Заключение

Согласно полученным данным, основными факторами, влияющими на эффективность терапии ПИНА, являются исходная острота зрения и степень аметропии, значение положительной части относительной аккомодации и общего ООА, биометрических параметров (толщина хрусталика, передне-задняя ось), а также полнота оптической коррекции. Применение нейросетевого анализа позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать эффективность терапии ПИНА в конкретном клиническом случае. В дальнейшем для удобства практического применения предложенной технологии прогнозирования возможна разработка калькулятора или мобильного приложения на базе данной нейросети.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

6. Tesfaye A. H., Alemayehu M., Abere G., Mekonnen T. H. Prevalence and Associated Factors of Computer Vision Syndrome Among Academic Staff in the University of Gondar, Northwest Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Environ Health Insights.* 2022; 12 (16): 1178630222111865. DOI: 10.1177/1178630222111865.
7. Li Y., Yip M. Y. T., Ting D. S. W., Ang M. Artificial intelligence and digital solutions for myopia. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2023; 16 (2): 142–150. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-23-00032.
8. Труфанова Л. П., Балалин С. В. Разновидности привычно-избыточного напряжения аккомодации, слабость аккомодации и внутриглазное давление при миопии // Офтальмология. 2018. Т. 15. № 2S. С. 179–182. [Trufanova L. P., Balalin S. V. Varieties of Constantly Redundant Tension of Accommodation, the Weakness of Accommodation and Intraocular Pressure in Myopia. *Ophthalmology in Russia.* 2018; 15 (2S): 179–182. (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2S-179-182.
9. Popescu Patoni S. I., Muşat A. A. M., Patoni C. et al. Artificial intelligence in ophthalmology. *Rom. J. Ophthalmol.* 2023; 67 (3): 207–213. DOI: 10.22336/rjo.2023.37.
10. Anton N., Doroftei B., Curteanu S. et al. Comprehensive Review on the Use of Artificial Intelligence in Ophthalmology and Future Research Directions. *Diagnostics.* 2022; 29 (1): 100. DOI: 10.3390/diagnostics13010100.

11. Лаврентьев Б. Ф., Роженцов В. В. Аппаратные средства лечения амблиопии // Офтальмология. 2016. Т. 13. № 3. С. 144–150. [Lavrent'ev B. F., Rozhentsov V. V. Instrumental treatment of amblyopia. *Ophthalmology in Russia*. 2016; 13 (3): 144–150 (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2016-3-144-150
12. Аветисов Э. С., Шаповалов С. Л. Методика клинического комплексного исследования аккомодации: методические рекомендации. Moscow, 1976. 10 с. [Avetisov E. S., Shapovalov S. L. Metodika klinicheskogo kompleksnogo issledovaniya akkomodatsii: guidelines. Moscow; 1976. 10 p. (In Russ.)]
13. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 140–150. [Mudrov V. A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software

- package. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik*. 2020; 1: 140–150 (In Russ.)] DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140.
14. Lin H., Long E., Ding X. et al. Prediction of myopia development among Chinese school-aged children using refraction data from electronic medical records: a retrospective, multicentre machine learning study. *PLoS Med*. 2018; 15: e1002674. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002674
15. Yang X., Chen G., Qian Y. et al. Prediction of myopia in adolescents through machine learning methods. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2020; 17: 463. DOI: 10.3390/ijerph17020463.
16. Yang M., Han J., Park J. I. et al. Prediction of Visual Acuity in Pathologic Myopia with Myopic Choroidal Neovascularization Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Using a Deep Neural Network Based on Optical Coherence Tomography Images. *Biomedicines*. 2023; 9; 11 (8): 2238. DOI: 10.3390/biomedicines11082238.

УДК 616. 911-915

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-30-36

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОРИ И АСТРАХАНСКОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup>Черенова Л. П., <sup>1</sup>Василькова В. В., <sup>2</sup>Хок М. М., <sup>3</sup>Черенов И. В., <sup>2</sup>Калиновская Н. И.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: hokmarina@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги», Астрахань, Россия (414004, г. Астрахань, Началовское Шоссе, 7)

<sup>3</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/5)

**В связи с постоянной регистрацией кори и высокой заболеваемостью астраханской пятнистой лихорадкой (АПЛ) в Астраханской области (АО) в 2019–2023 годах и в настоящее время с целью ранней диагностики кори проведено исследование для выявления опорных диагностических критериев кори и АПЛ. АПЛ имеет ряд сходных клинических симптомов с корью и протекает с кореподобной сыпью. Проведены ретроспективный клинический и эпидемиологический анализ 85 историй болезни больных корью и 95 историй болезни больных АПЛ. Диагноз корь подтвержден в 100% случаев методом иммуноферментного анализа (ИФА) – выявлены IgM к вирусу кори. Все случаи АПЛ подтверждены методом ПЦР на ДНК *Rickettsia conori subsp. caspiensis*. Выявлены опорные диагностические критерии кори и АПЛ, которые позволяют диагностировать корь в ранние сроки болезни, осуществлять противоэпидемические мероприятия и предупреждать распространение данной инфекции в коллективе.**

Ключевые слова: корь, астраханская пятнистая лихорадка, заболеваемость, дифференциальная диагностика, экзантема, клинические симптомы.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MEASLES AND ASTRAKHAN SPOTTED FEVER AT THE PRESENT STAGE

<sup>1</sup>Cherenova L. P., <sup>1</sup>Vasil'kova V. V., <sup>2</sup>Khok M. M., <sup>3</sup>Cherenov I. V., <sup>2</sup>Kalinovskaya N. I.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya St., 121), e-mail: hokmarina@mail.ru

<sup>2</sup>Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia (414004, Astrakhan, Nachalovskoe Shosse, 7)

<sup>3</sup>Specialized Clinical Children's Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia (350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan St., 6/5)

**In connection with the constant registration of measles and the high incidence of Astrakhan spotted fever (ASF) in the Astrakhan region (AO) in 2019–2023 and currently, for the purpose of early diagnosis of measles, a study was conducted to identify the reference diagnostic criteria for measles and ASF. APL has a number of clinical symptoms similar to measles and occurs with a measles-like rash. A retrospective clinical and epidemiological analysis of 85 case histories of patients with measles and 95 case histories of patients with APL was carried out. The diagnosis of measles was confirmed in 100% of cases using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) – IgM to the measles virus was detected. All cases of APL were confirmed by PCR for DNA of *Rickettsia conori subsp. caspiensis*. Basic diagnostic criteria for measles and APL have been identified, which allow diagnosing measles in the early stages of the disease, implementing anti-epidemic measures and preventing the spread of this infection in the community.**

Keywords: measles, Astrakhan spotted fever, morbidity, differential diagnosis, exanthema, clinical symptoms.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, эпидемическая ситуация по кори во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации остается неблагоприятной [1–4]. После вспышки кори в России в 2011–2014 гг. отмечалась стабилизация заболеваемости со снижением интенсивного показателя с 1,6 до 0,5 на 100 тыс. населения [5–7]. По данным Роспотребнадзора, с января 2019 г. в России вновь отмечается рост заболеваемости корью [2, 6]. В Российской Федерации растет заболеваемость корью, которая имеет значительное распространение в различных регионах, в том числе в Астраханской области [6–9]. Случаи кори регистрируются преимущественно среди непривитых лиц. Основными причинами роста заболеваемости являются наличие непривитых лиц, поздняя диагностика болезни, недостаточная настороженность врачей к возможности заболевания корью взрослых, наличие клинических особенностей болезни у взрослых [7–10, 11].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что корь во всех возрастных группах населения протекает типично [10–13]. Особую актуальность для врачей общей практики, терапевтов, инфекционистов имеет умение дифференцировать корь с другими инфекционными заболеваниями. Необходимо знать особенности течения кори на современном этапе [9, 12–15]. Применение алгоритма диагностики кори позволяет быстро устанавливать диагноз кори, проводить дифференциальную диагностику, своевременно изолировать пациентов, что предупреждает распространение данной инфекции среди населения [9, 11, 15–18].

На территории Астраханской области за период с 2019 по 2023 год было зарегистрировано 536 больных корью. Среди заболевших преобладали дети (76,9%). Взрослые больные составили 23,1%. Эпидемический подъем кори наблюдался в 2019 году, когда было зарегистрировано 232 случая кори. В последующие годы отмечено снижение уровня заболеваемости. Так, в 2020–2022 годах было 16 случаев кори. В 2023 году вновь отмечается подъем заболеваемости корью – зарегистрировано 288 случаев, из которых детей было 232 (80,6%).

Астраханская пятнистая лихорадка является распространенным заболеванием в Астраханской области. Астраханская пятнистая лихорадка – острое природно-очаговое заболевание риккетсиозной этиологии с трансмиссивным механизмом передачи, протекающее с лихорадкой, симптомами интоксикации, характерной пятнисто-папулезной сыпью и поражением органов и систем [19–21]. В Астраханской области отмечается высокая заболеваемость АПЛ. За период 2019–2023 гг. в АО зарегистрировано 499 больных АПЛ. АПЛ боле-

ет преимущественно взрослое население – 398 случаев (79,8%). Дети болеют АПЛ реже – 101 случай (20,2%).

В клинической картине кори и АПЛ имеется ряд сходных симптомов, поэтому возникла необходимость выявить основные критерии диагностики кори и АПЛ. Опорные клинические критерии могут быть использованы для диагностики и дифференциальной диагностики кори и АПЛ [21, 22]. В клинической практике чаще наблюдается гипердиагностика АПЛ. В случаях тяжелого течения кори с геморрагической сыпью неправильно распознается АПЛ вместо кори [21, 23]. Проведенное исследование, направленное на выявление опорных дифференциально-диагностических критериев кори и АПЛ, позволяет диагностировать корь в ранние сроки, осуществлять противоэпидемические мероприятия и предупреждать распространение данной инфекции в коллективе.

Цель исследования: выявить дифференциально-диагностические критерии кори и АПЛ для проведения дифференциальной диагностики с целью раннего выявления этих заболеваний на современном этапе.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный клинический анализ 85 историй болезни больных корью и 95 историй болезни больных АПЛ, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» (Астрахань) с 2019 по 2023 год.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартную ошибку средней арифметической ( $m$ ), рассчитывали экстенсивные показатели (%). Различия результатов с учетом  $t$ -критерия Стьюдента признавали статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

Диагноз корь подтвержден в 100% случаев методом иммуноферментного анализа (ИФА) – выявлены противокоревые антитела IgM к вирусу кори. Все случаи АПЛ подтверждены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК *Rickettsia conori subsp. caspiensis*.

## Результаты и их обсуждение

Нами проведен ретроспективный анализ клинической картины, эпидемиологических и лабораторных данных у 85 больных корью и у 95 больных АПЛ, которые находились на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная больница им. А.М. Ничоги» (г. Астрахань) с 2019 по 2023 год.

Данные о заболеваемости корью и АПЛ по Астраханской области приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Заболеваемость корью и астраханской пятнистой лихорадкой по Астраханской области (2019–2023 гг.)**

Годы	Корь			АПЛ		
	всего	взрослые	дети	всего	взрослые	дети
2019	232	64	168	241	197	44
2020	14	3	11	34	18	16
2021	0	0	0	83	70	13
2022	2	1	1	41	25	16
2023	288	56	232	100	88	12
Всего	536	124 (23,1%)	412 (76,9%)	499	398 (79,8%)	101 (20,2%)

Среди заболевших преобладали лица мужского пола: корью болели 49 мужчин (57,6%), АПЛ – 58 муж-

чин (61,0%). Женщин было соответственно 36 (42,4%) и 37 (39,0%).

Возраст больных при кори колебался от 18 до 48 лет, при АПЛ – от 18 до 78 лет. Заболеваемость корью была выше среди лиц молодого и среднего возраста, среди которых до 30 лет было 62 больных (72,9%), старше 30 лет – 23 (27,1%). АПЛ болели люди более старшего возраста. Больных в возрасте до 50 лет при АПЛ было 64 (67,4%), старше 50 лет – 31 больной (32,6%).

Корь преимущественно регистрировалась у городских жителей – 65 больных (76,5%). Сельских жителей было 20 (23,5%). При АПЛ преобладали сельские жители – 59 больных (62,1%), городских жителей было 36 (37,9%).

Для проведения дифференциального диагноза между корью и АПЛ большое значение имеют данные эпидемиологического анамнеза, которые помогают в постановке правильного диагноза. При кори путь передачи возбудителя воздушно-капельный. На контакт с больными корью и больными с катаральными явлениями указывали более трети заболевших (43,6%). Для АПЛ основной путь передачи – трансмиссивный. Присасывание клещей и контакт с клещами (снятие клещей с собак, их раздавливание) отметили более половины заболевших – 52 больных (54,7%). Для АПЛ характерна летне-осенняя сезонность: в июне зарегистрировано – 15 больных (15,8%), в июле – 29 (30,5%), в августе – 37 больных (38,9%). В последующие месяцы заболеваемость снизилась: в сентябре было 11 случаев (11,6%), в октябре – 3 (3,2%). Заболеваемость корью регистрируется круглогодично с максимальным подъемом в зимне-весенний период (78,3%).

На догоспитальном этапе диагноз корь был выставлен 66 больным (77,6%). Ошибочный диагноз был в 19 случаях (22,4%). При направлении в стационар больным были поставлены следующие диагнозы: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), аденовирусная инфекция (АВИ) с токсидермией, краснуха, инфекционный мононуклеоз (ИМ), АПЛ. Правильный клинический диагноз в стационаре был установлен у 78 больных (91,8%).

Анализ клинической картины кори у взрослых показал, что у большинства больных (73 больных – 85,9%) корь имела типичную клиническую картину с ярко выраженными клиническими симптомами. Среднетяжелое течение кори было у 83 больных (97,6%), тяжелое – у 2 больных (2,4%).

Для начального периода кори характерны симптомы интоксикации: слабость, общее недомогание, головная боль, снижение аппетита, тошнота, в ряде случаев рвота. У всех больных корью наблюдались острое начало болезни и лихорадка. У большинства больных (65 – 76,5%) температура тела была 38,1–39°C. В ряде случаев (18 больных – 21,2%) регистрировалась гиперпиретическая лихорадка – 39,1°C до 40,0°C. Лишь у 2 больных (2,4%) температура тела не превышала 38°C. У 49 больных (57,6%) лихорадка сопровождалась ознобом. Лихорадка продолжалась в среднем 8,4 дня.

С первых дней болезни у всех больных были выраженные катаральные явления. Больные жаловались на сухой, мучительный кашель (100%), насморк и заложенность носа – 78 больных (91,8%), боль и першение в горле – 83 больных (97,6% случаев). Более чем у половины больных (62,4%) в легких выслушивалось жесткое дыхание, у 25 больных (29,4%) – рассеянные сухие хрипы. Влажные хрипы были у 4 больных корью, осложненной пневмонией (4,7%). Катаральный период продолжался 5–8 дней (в среднем 6,7 дня). Катаральные явления в ряде случаев сочетались с диспепсическими явлениями:

боли в животе были у 13 больных (15,3%), тошнота – у 22 больных (25,9%), рвота – у 15 больных (17,6%), жидкий стул 3–5 раз в сутки – у 6 больных (7,1%). Диспепсические симптомы продолжались 3–4 дня.

При объективном обследовании больных корью выявлены следующие симптомы. Слизистая оболочка ротовой полости была гиперемирована у 85 больных (100,0%). У 59 больных (69,4%) на гиперемированной слизистой твердого и мягкого неба обнаружены энантемы. Патогномичным признаком начального периода кори являлись пятна Филатова–Бельского–Коплика, которые были обнаружены на слизистой оболочке у 58 больного (68,2% случаев). Обнаружение этих пятен позволяет поставить диагноз корь в начальном периоде болезни, еще до появления сыпи. Постоянным симптомом кори был конъюнктивит, который выявлен у 82 больных (96,5%). У больных отмечались яркая гиперемия конъюнктивы обеих глаз, светобоязнь, резь в глазах, слезотечение (51,8%).

Характерным (100%-ным) признаком кори была экзантема. Сыпь появлялась у больных на 3–5-й день болезни и сопровождалась повышением температуры до высоких цифр (39–40°C). Сыпь имела пятнисто-папулезный характер, как правило, была обильная, ярко-красного цвета, имела тенденцию к слиянию (у 23 больных – 27,1%). У всех больных прослеживалась этапность высыпания. У 5 больных (5,9%) среди элементов пятнисто-папулезной сыпи обнаружены единичные геморрагии (петехии). Сыпь регрессировала с образованием пигментации на коже, в ряде случаев, чаще на лице (10,6%) наблюдалось отрубевидное шелушение. У 48 больных (56,5%) выявлено умеренное увеличение (до 1,0 см) периферических лимфатических узлов: углочелюстных, шейных, затылочных.

У 14 больных (16,5%) были осложнения: у 4 больных – пневмония, у 8 больных – бронхит, у 1 больного – катаральный отит, у 1 больного – синусит.

В периферической крови больных корью, как правило, отмечалась лейкопения (67 случаев – 78,8%) с лимфоцитозом (до 46%). У 11 больных (13,0%) наблюдался умеренный лейкоцитоз (до  $12,7 \times 10^9/\text{л}$ ). Ускоренная СОЭ (до 35 мм/час) выявлена у 12 больных (14,1%). Тромбоцитопения (до  $90 \times 10^9/\text{л}$ ) была у 6 больных (7,1%) с выраженной интоксикацией и высокой температурой тела.

На основании вышеизложенного определены основные диагностические критерии кори:

- лихорадка, преимущественно фебрильная;
- явления интоксикации;
- катаральный синдром: боль в горле, сухой кашель, насморк;
- выраженный конъюнктивит;
- пятна Филатова – Бельского – Коплика;
- энантема на слизистой оболочке зева;
- пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, туловище и конечностях;
- этапность высыпания;
- пигментация при угасании сыпи;
- лейкопения.

Клиническая картина АПЛ и кори имеет ряд общих симптомов. Для этих заболеваний характерны острое начало, лихорадка, выраженные явления интоксикации и наличие пятнисто-папулезной сыпи, которая появлялась на 3–5-й день болезни. Кроме того, у ряда больных АПЛ в начальном периоде могут наблюдаться умеренные катаральные явления: боль в горле, сухой кашель, гиперемия зева, конъюнктивит.

Таблица 2

## Сравнительная характеристика клинических симптомов кори и астраханской пятнистой лихорадки

Симптомы	Корь		АПЛ	
	абсол. число (n=85)	% (M±m)	абсол. число (n=95)	% (M±m)
Лихорадка	85	100	95	100
до 38 °С	2	2,4±0,01	3	3,2±0,02
38,1–39 °С	65	76,5±1,7	71	74,7±2,1
39,1–40 °С	18	21,2±1,49	21	22,1±1,42
Озноб	49	57,6±3,13	74	77,9±4,06*
Слабость	85	100	95	100
Головная боль	74	87,1±3,05	89	93,7±2,73*
Снижение аппетита	68	80,0±2,77	87	91,6±2,13*
Миалгии	12	14,1±0,77	83	87,4±4,04***
Артралгии	7	8,2±0,37	72	75,8±4,07***
Боль в горле	83	97,6±4,02	23	24,2±1,38***
Гиперемия зева	85	100	34	35,8±1,24***
±Сухой кашель	85	100	18	18,9±0,50***
Насморк, заложенность носа	78	91,8±3,13	9	9,5±1,06***
Пятна Филатова–Бельского–Коплика	58	68,2±0,10	–	–
Энантема	59	69,4±2,09	19	20,0±0,47***
Экзантема	85	100	95	100
Этапность высыпаний	85	100	–	–
Конъюнктивит	82	96,5±3,12	59	62,1±1,10***
Светобоязнь, слезотечение	44	51,8±0,15	–	–
Лимфаденопатия	48	56,5±1,14	11	11,6±0,85***
Жесткое дыхание	53	62,4±1,92	22	23,2±0,90***
Сухие хрипы	25	29,4±0,84	26	27,4±0,73
Влажные хрипы	4	4,7±0,04	3	3,2±0,28
Тахикардия	67	78,8±3,07	80	84,2±3,25
Гипотония	34	40,0±1,28	44	46,3±1,87
Боли в животе	8	9,4 ±1,25	13	13,7±1,71*
Рвота	15	17,6±1,61	22	23,2±1,8*
Жидкий стул	6	7,1 ±1,04	7	7,4 ±1,3
Гепатомегалия	–	–	62	65,3±0,10
Спленомегалия	–	–	–	14,7±0,66
Желтуха	–	–	11	11,6±0,85
Токсическая энцефалопатия	–	–	8	8,4±1,20
Первичный аффект	–	–	42	44,2±0,18

Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Нами проведен анализ клинической картины у 95 больных АПЛ, которые находились на лечении в ОИКБ им. А. М. Ничоги с 2019 по 2023 год.

Диагностика АПЛ на догоспитальном этапе низкая. Диагноз АПЛ был поставлен 23 больным (27,1%). Как правило, направительные диагнозы были разнообразными: ОРВИ – 13 (15,3%), вирусная инфекция неуточненная (ВИН) – 21 (24,7%), лихорадка неясной этиологии (ЛНЭ) – 9 (10,6%), коксиеллез – 11 (11,6%), корь – 8 (9,4%). Клинический диагноз АПЛ был выставлен 78 больным (82,1%). У большинства больных (87 больных – 91,6%) АПЛ протекала в среднетяжелой форме. Тяжелое течение было у 8 больных (8,4%).

Важным дифференциально-диагностическим признаком при АПЛ является первичный аффект, который образуется на месте присасывания клеща еще в инкубационном периоде. Первичный аффект представляет пятно, реже папулу, округлой или овальной формы размерами от 5 до 15 мм в диаметре, красного и коричневого цвета, в центре которого имеется геморрагическая корочка темно-коричневого цвета. Первичный аффект

обнаружен у 42 больных (44,2%). Чаще всего первичный аффект локализовался на нижних конечностях (19 больных – 45,2%) и туловище (13 – 31,0%), реже – на верхних конечностях (6 – 14,3%), голове и шее (4 – 9,5%).

Лихорадка наблюдалась у всех больных. Как правило, повышение температуры тела сопровождалось ознобом (77,9%) и потливостью (32,6%). Лихорадка при АПЛ была фебрильная: умеренная до 39 °С у большинства больных (74,7%), высокая – (22,1%). В единичных случаях (3 больных) температура тела была субфебрильная. Продолжительность лихорадочного периода в среднем составила 9,5 дня. Явления интоксикации (слабость, головная боль, нарушение сна, снижение аппетита) наблюдались у большинства больных АПЛ. Характерными симптомами у больных АПЛ являлись миалгии (87,4%) и артралгии (75,8%). При АПЛ мышечные боли были интенсивными. Особенно больных беспокоили боли в икроножных мышцах, которые были выраженными и затрудняли походку.

При объективном обследовании у 59 больных (62,1%) АПЛ был выявлен умеренный склероконь-

юнктивит. Гиперемия слизистой оболочки зева была у одной трети (35,8%) больных. Постоянным и главным признаком АПЛ являлась экзантема, которая наблюдалась у всех больных (100%). Сыпь на коже появлялась на 3–5-й день болезни одномоментно, сопровождалась подъемом температуры до высоких цифр и усилением симптомов интоксикации. Сыпь имела симметричный, распространенный характер с локализацией на туловище, конечностях, у части больных на ладонях (38,9%) и подошвах (40,0%). На коже лица сыпь отмечалась в единичных случаях при тяжелом течении болезни. Экзантема имела преимущественно пятнисто-папулезный характер и была ярко-красного цвета («кореподобная»). У 12 больных (12,6%) на фоне пятнисто-папулезной сыпи наблюдались геморрагические элементы, чаще в подмышечных областях и на голенях. Сыпь сохранялась в среднем 9,3 дня. Почти у половины больных (48,4%) на месте сыпи оставались пигментированные пятна.

Катаральный синдром при АПЛ был выражен незначительно. Умеренная боль в горле была у 23 больных (24,2%), сухой кашель – у 18 больных (18,9%), насморк и заложенность носа – у 9 больных (9,5%). Гиперемия зева отмечалась у 34 больных (35,8%). При АПЛ пневмония выявлена у 8 больных (8,4%), бронхит – у 12 больных (12,6%).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были у большинства больных. Тахикардия наблюдалась у 80 больных (84,2%), относительная брадикардия – у 15 больных (15,8%). Гипотония при АПЛ отмечалась у 44 больных (46,3%). Инфекционно-токсический шок развился у 7 больных (7,4%) с тяжелой формой АПЛ.

Увеличение размеров печени при АПЛ было у 62 больных (65,3%). Желтуха кожи и склер выявлена при тяжелом течении болезни у 11 больных (11,6%). У этих больных было повышенное количество билирубина в крови (до 120,1 мкмоль/л) и повышение активности АЛТ и АСТ до 2–3 норм (до 120 Ед./л).

Поражение почек у больных АПЛ отмечалось у одной трети больных. Больных беспокоили боли в поясничной области (26,3%), определялся положитель-

ный симптом Пастернацкого (20,0%). Олигурия была у 17 больных (17,9%).

Интоксикация нервной системы проявлялась интенсивной головной болью, головокружением, нарушением сна, рвотой. У 8 больных АПЛ (8,4%) развивалась токсическая энцефалопатия. Больные были заторможены, с трудом отвечали на вопросы, периодически неадекватные. В единичных случаях наблюдались бред, двигательное и речевое возбуждение. Менингеальные симптомы у этих больных отсутствовали.

Для дифференциальной диагностики АПЛ и кори важное значение имеет общий анализ крови. У большинства больных АПЛ в крови наблюдались нормоцитоз (53,7%). У 35 больных АПЛ (36,8%) отмечался умеренный лейкоцитоз (до  $15,6 \times 10^9/\text{л}$ ) с нейтрофилезом, у 19 больных (20,0%) – ускоренная СОЭ (до 45 мм/час). Лейкопения (до  $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ) была лишь у 9 больных АПЛ (9,5%), тогда как при кори лейкопения наблюдалась у 67 больных (78,8%). Тромбоцитопения (до  $70 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлена у 38 больных АПЛ (40,0%).

На основании проведенного исследования выделены основные симптомы, характерные для АПЛ:

- высокая лихорадка;
- выраженная интоксикация;
- наличие первичного аффекта;
- миалгии, артралгии;
- пятнисто-папулезная сыпь с локализацией на туловище, конечностях, ладонях и подошвах;
- склероконъюнктивит;
- гепатомегалия;
- спленомегалия;
- желтуха;
- присасывание клеща или контакт с клещами;
- летне-осенняя сезонность.

Окончательная постановка диагноза осуществлялась после лабораторного подтверждения: при кори – ИФА на выявление IgM к вирусу кори, при астраханской пятнистой лихорадке – ПЦР на ДНК *Rickettsia conori sp. caspiensis*.

Таблица 3

## Дифференциальная диагностика кори и астраханской пятнистой лихорадки

Критерии дифференциальной диагностики	Корь	Астраханская пятнистая лихорадка
Эпидемиологические данные	Контакт с больными корью	Присасывание клеща и контакт с клещами
Сезонность	Круглогодичная с подъемом в зимне-весенний период	Летне-осенняя с максимальным подъемом заболеваемости в июле–сентябре
Начало болезни	Острое	Острое
Характер лихорадки	Фебрильная, продолжительность 8–9 дней	Фебрильная (высокая), более продолжительная – до 10–14 дней
Катаральные явления	Ярко выражены: сухой кашель, боль в горле, ринит	Незначительно выражены, непродолжительные: редкий сухой кашель, заложенность носа
Склероконъюнктивит	Выраженный	Умеренный
Миалгии	Возможны, умеренные	Интенсивные, преимущественно в икроножных мышцах
Артралгии	Возможны, незначительные	Выражены значительно
Симптомы интоксикации	Умеренно выражены	Значительно выражены
Поражение ротоглотки	Слизистая ярко гиперемирована, имеются энантемы на мягком и твердом небе	Умеренная гиперемия слизистой оболочки

Критерии дифференциальной диагностики	Корь	Астраханская пятнистая лихорадка
Наличие пятен Филатова–Бельского–Коплика	Характерно	Не характерно
Увеличение лимфатических узлов	Возможно увеличение затылочных и шейных лимфатических узлов	Возможен регионарный лимфаденит при наличии первичного аффекта
Сыпь	Обильная, пятнисто-папулезная, местами сливная на лице, шее, туловище и конечностях	Обильная пятнисто-папулезная, возможны геморрагии. Сыпь локализуется на туловище, конечностях, стопах и подошвах, редко на лице
Этапность высыпания	Характерна	Не характерна
Обратное развитие сыпи	Исчезает поэтапно, наблюдается отрубевидное шелушение, сохраняется пигментация	Исчезает одномоментно, сохраняется пигментация
Гепатомегалия	Не характерна	Характерна
Желтуха	Не характерна	Возможна
Спленомегалия	Не характерна	Наблюдается
Осложнения	Бронхит, пневмония, синуситы	ИТШ, ДВС-синдром, токсическая энцефалопатия, пневмония
Изменения характера крови	Лейкопения, лимфоцитоз. При осложнении – умеренный лейкоцитоз	Нормоцитоз, лейкоцитоз с нейтрофилезом. Возможна тромбоцитопения
Специфическая диагностика	ИФА на IgM и IgG к Ag вируса кори	ПЦР на ДНК <i>Rickettsia conori sp. caspiensis</i>

Анализируя данные литературы, необходимо отметить, что на современном этапе клиника кори сохраняет свои классические проявления, но имеет некоторые клинические особенности, которые необходимо учитывать при постановке диагноза [8–11, 14, 17]. Дифференциальная диагностика кори проводилась с рядом инфекционных заболеваний, протекающих с экзантемой [12, 18, 21]. Ошибки, которые допускают врачи в ходе диагностики кори и АПЛ, связаны с наличием при этих заболеваниях сходных симптомов, а также с тем, что не учитываются дифференциально-диагностические критерии клинической диагностики кори и АПЛ.

Дифференциальный диагноз кори проводился с инфекционным мононуклеозом, энтеровирусной инфекцией и рядом природно-очаговых заболеваний, которые регистрируются в Астраханской области [18, 21]. При проведении дифференциальной диагностики кори и АПЛ описаны характерные проявления кори и АПЛ [21]. Нами проведена сравнительная характеристика клинических симптомов кори и АПЛ и даны опорные дифференциально-диагностические критерии, которые позволят осуществлять диагностику кори и АПЛ на ранних этапах болезни.

Отличительными диагностическими признаками кори от АПЛ являются: наличие выраженных катаральных явлений, пятен Филатова–Бельского–Коплика, конъюнктивита, лимфаденопатии, этапности высыпаний,

пигментации и шелушения кожи при угасании сыпи, лейкопении с лимфоцитозом.

Основные клинические критерии АПЛ, в отличие от кори, следующие: первичный аффект на месте присасывания клеща, выраженные миалгии и артралгии, отсутствие этапности высыпаний, увеличение печени и селезенки, умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом.

### Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований выявлены опорные дифференциально-диагностические критерии кори и АПЛ, которые необходимо использовать для проведения дифференциального диагноза с целью ранней диагностики этих заболеваний.

Дифференциальная диагностика между распространенными в Астраханской области астраханской пятнистой лихорадкой и корью способствует ранней диагностике на догоспитальном этапе высококонтагиозной кори и своевременному проведению комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение распространения кори среди населения.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

- William J.M., Diane E.G. Measles. *Lancet*. 2012; 379 (9811): 153–164. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62352-5.
- Информационный бюллетень ВОЗ. 2019. Новые данные эпидемиологического надзора за корью за 2019 г. [WHO Information Bulletin. 2019. Novye dannye epidemiologicheskogo nadzora za kor'yu za 2019 g. (In Russ.)]
- Keegan R., Dabbagh A., Strebel P.M., Cochi S.L. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (1): 54–61. DOI: 10.1093/infdis/jir119.

- Levin A., Burgess C., Garrison L.P. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (1): 98–106. DOI: 10.1093/infdis/jir096.

- Цвиркун О.В., Тихонов Н.Т., Ющенко Г.В., Герасимова А.Г. Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. № 2 (8). С. 80–87. [Tsvirkun O.V., Tikhonov N.T., Yushchenko G.V., Gerasimova A.G. Epidemic process of measles in different periods of its vaccine prevention. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2015; 2 (8): 80–87. (In Russ.)]

6. Письмо Роспотребнадзора от 30.07.2019 № 02/10901-2019-32 «Об эпидемиологической ситуации по кори и краснухе в 2018 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. [Letter from Rosпотребнадзор dated 30.07.2019 no. 02/10901-2019-32 «On the epidemiological situation of measles and rubella in 2018» Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2019. (In Russ.)]

7. Тихонова Н. Т., Мамаева Т. А., Тураева Н. В. Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции // Педиатрия. 2013. № 1 (93). С. 9–14. [Tikhonova N. T., Mamaeva T. A., Turaeva N. V. Reasons for the increase in measles incidence in Russia during the period of infection elimination. *Pediatriya*. 2013; 1 (93): 9–14. (In Russ.)]

8. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в Астраханской области в период 2013–2019 гг. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 1. С. 86–93. [Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical and epidemiological characteristics of measles in the Astrakhan region in the period 2013–2019. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (1): 86–93. (In Russ.)]

9. Савина А. В., Вдовина Е. Т., Богданова М. В. и др. Особенности диагностики и профилактики кори на современном этапе // Лечащий врач. 2019. № 11. С. 32–35. [Savina A. V., Vdovina E. T., Bogdanova M. V. et al. Features of diagnosis and prevention of measles at the present stage. *Lechaschi vrach*. 2019; (11): 32–35. (In Russ.)]

10. Понежева Ж. Б., Аракелян А. К., Козлова М. С., Вдовина Е. Т. Корь у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. 2018. № 2. С. 50–55. [Ponezheva Zh. B., Arakelyan A. K., Kozlova M. S., Vdovina E. T. Measles in adults. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni: aktual'nye voprosy*. 2018; (2): 50–55. (In Russ.)]

11. Макембаева Ж. И. Клиническая характеристика кори у взрослых в период эпидемиологического неблагополучия: ретроспективное исследование // Евразийское Научное Объединение. 2021. № 9–2 (79). С. 103–109. [Makembaeva Zh. I. Clinical characteristics of measles in adults during epidemiological troubles: a retrospective study. *Evraziiskoe Nauchnoe Ob'edinenie*. 2021; 9–2 (79): 103–109. (In Russ.)]

12. Головкин М. Г., Порядина М. Г., Ларина В. Н. Корь в практике терапевта поликлиники // Лечебное дело. 2014. № 4. С. 10–16. [Golovko M. G., Poryadina M. G., Larina V. N. Measles in the practice of a clinic physician. *Lechebnoe delo*. 2014; (4): 10–16. (In Russ.)]

13. Ferris Clinical Advisor 2015. Ferri, Fred F., M.D., F.A.C.P. Measles (Rubeola), 732.e2–732.e3.

14. Савенкова М. С. Корь (Morbilli) сегодня: проблемы, статистика, клинические особенности течения у детей и взрослых // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15. № 4. С. 54–61. [Savenkova M. S. Measles (Morbilli) today: problems, statistics, clinical features of the course in children and adults. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2020; 15 (4): 54–61. (In Russ.)]

15. Мамаева Т. А., Железнова Н. В., Наумова М. А. Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики

коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2015. № 1. С. 55–62. [Mamaeva T. A., Zheleznova N. V., Naumova M. A. Algorithm for laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection during the period of measles elimination in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 1: 55–62. (In Russ.)]

16. Еремущкина Я. М., Вдовина Е. Т., Котив С. И., Кускова Т. К. Алгоритм диагностики кори в сложной эпидемической ситуации. Анализ клинических данных // Инфекционные болезни. 2015. № 4. С. 76–82. [Eremushkina Ya. M., Vdovina E. T., Kotiv S. I., Kuskova T. K. Algorithm for diagnosing measles in a complex epidemic situation. *Clinical data analysis. Infektsionnye bolezni*. 2015; 4: 76–82. (In Russ.)]

17. Голубовская О. А., Подолок О. А., Рябоконт Е. В., Гайнутдинова Т. И. Особенности клинического течения кори у взрослых в период эпидемии 2018 года // Клиническая инфектология и паразитология. 2021. Т. 7. № 4. С. 518–526. [Golubovskaya O. A., Podolyuk O. A., Ryabokon' E. V., Gaynutdinova T. I. Features of the clinical course of measles in adults during the 2018 epidemic. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2021; 7 (4): 518–526. (In Russ.)]

18. Черенова Л. П., Мирекина Е. В., Лисина О. А., Иргазиева Г. К. Дифференциальная диагностика кори и инфекционного мононуклеоза // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Том 11. № 1. С. 64–68. [Cherenova L. P., Mirekina E. V., Lisina O. A., Irgazieva G. K. Differential diagnosis of measles and infectious mononucleosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2022; 11 (1): 64–68. (In Russ.)]

19. Галимзянов Х. М., Малеев В. В., Тарасевич И. В. Астраханская риккетсиозная лихорадка. Астрахань, 1997. 338 с. [Galimzyanov Kh. M., Maleev V. V., Tarasevich I. V. Astrakhanskaya rickettsioznaya likhoradka. Astrakhan': 1997. 338. (In Russ.)]

20. Тарасевич И. В. Астраханская пятнистая лихорадка. М., 2002. 171 с. [Tarasevich I. V. Astrakhanskaya pyatnistaya likhoradka. Moscow: 2002. 171 p. (In Russ.)]

21. Василькова В. В., Кабачек Н. И., Галимзянов Х. М. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки. Астрахань. 2009. 154 с. [Vasil'kova V. V., Kabachek N. I., Galimzyanov Kh. M. Differential diagnosis of Astrakhan rickettsial fever and enterovirus infection. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2009; 4 (1): 35–39. (In Russ.)]

22. Кабачек Н. И., Василькова В. В., Галимзянов Х. М. Дифференциальная диагностика Астраханской риккетсиозной лихорадки и энтеровирусной инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2009. Т. 4. № 1. С. 35–39. [Kabachek N. I., Vasil'kova V. V., Galimzyanov Kh. M. Differential diagnosis of Astrakhan rickettsial fever and enterovirus infection. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2009; 4 (1): 35–39. (In Russ.)]

23. Василькова В. В., Галимзянов Х. М., Кантимирова Б. И., Черенова Л. П. Тяжелые формы и осложнения при Астраханской риккетсиозной лихорадке // Врач. 2018. Т. 29. № 4. С. 77–80. [Vasil'kova V. V., Galimzyanov Kh. M., Kantimirova B. I., Cherenova L. P. Severe forms and complications of Astrakhan rickettsial fever. *Vrach*. 2018; 29 (4): 77–80. (In Russ.)]

УДК 616.13-007.64

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-36-40

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС И РАЗВИТИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

<sup>1</sup>Шерешнева М. В., <sup>1,2</sup>Ильин М. В.

<sup>1</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия (150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, 7), e-mail: m.shereshneva@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5)

**Современная концепция патогенеза ишемической болезни сердца неразрывно связана с окислительным стрессом и негативным влиянием метаболических факторов риска. Цель исследования: установить наличие связи между показателями углеводного, пуринового обмена, индуцированного окисления крови и развитием осложнений при проведении хирургической реваскуляризации миокарда. В исследование были включены 68 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось шунтирование коронарных артерий. Регистрировались любые послеоперационные осложнения. Оценка показателей индуцированного окисления**

крови проводилась с помощью биологического кислородного монитора. Оценивались показатели глюкозы и мочевой кислоты в крови. Установлено: гипергликемия и гиперурикемия сопровождаются значимыми изменениями показателей индуцированного окисления крови и связаны с развитием осложнений при проведении хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: окислительный стресс, ишемическая болезнь сердца, гипергликемия, гиперурикемия.

## METABOLIC STATUS AND DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

<sup>1</sup>Shereshneva M. V., <sup>1,2</sup>Il'yin M. V.

<sup>1</sup>Yaroslavl Regional Hospital, Yaroslavl, Russia (150062, Yaroslavl, Yakovlevskaya St., 7),  
e-mail: m.shereshneva@yandex.ru

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5)

The modern concept of the pathogenesis of coronary heart disease is inextricably bound up with oxidative stress and the negative impact of metabolic risk factors. Our study aims to establish a relationship between the parameters of glucose, purine metabolism, induced blood oxidation and the development of complications during surgical myocardial revascularization. The observation group included 68 patients with CAD who underwent coronary artery bypass grafting. Any postoperative complications were recorded. Blood oxidation induced values were assessed using a biological oxygen monitor. The parameters of glucose and uric acid in the blood were assessed. It was established that the rate of blood oxidation and the final rate of blood oxidation are associated with the development of postoperative complications. Hyperglycemia and hyperuricemia are accompanied by significant changes in the parameters of induced blood oxidation and are associated with the development of complications during surgical myocardial revascularization.

Keywords: oxidative stress, coronary heart disease, hyperglycemia, hyperuricemia.

### Введение

Концепция факторов риска в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и необходимость их модификации была введена в клиническую практику после завершения Фремингемского исследования. В современной медицинской практике под фактором риска понимается не причинный, а предрасполагающий фактор, то есть условие, повышающее вероятность развития или неблагоприятного течения заболевания. Дальнейшие эпидемиологические исследования позволили установить ряд клинико-лабораторных параметров, стойко ассоциированных с кардиоваскулярной патологией. Ввиду их тесной взаимосвязи было предложено выделение так называемого «метаболического синдрома», наддисциплинарного понятия, представляющего собой совокупность взаимно усугубляющих друг друга метаболических отклонений, в том числе инсулинорезистентности, дислипидемии, ожирения и артериальной гипертензии [1].

Ключевым звеном в сердечно-сосудистом континууме является атеросклероз как системное поражение артериального русла, в развитии и прогрессировании которого существенная роль отводится хроническому воспалению и окислительному стрессу, сопровождающемуся дисбалансом образования и нейтрализации активных форм кислорода (АФК) с последующим повреждением ими клеточных структур [2].

Современное понимание патогенеза ишемической болезни сердца выходит за рамки верификации так называемого «гемодинамически значимого» стеноза просвета одной или нескольких коронарных артерий. Согласно результатам исследований, окислительный стресс регистрируется даже в отсутствие обструктивного поражения коронарного русла [3, 4].

Метаболический синдром также можно охарактеризовать как «редокс-ассоциированную» патологию. Накопление липидов в сосудистой стенке сопровожда-

ется повышенной выработкой активных форм кислорода, что приводит к повышению содержания окисленных липопротеидов низкой плотности и повреждению эндотелиальных клеток, и как следствие, прогрессирующему росту атеросклеротических бляшек. Продукция инсулина сопровождается кратковременным повышением синтеза пероксида водорода и АФК. В здоровом организме этот процесс носит кратковременный характер и компенсируется работой антиоксидантов.

В условиях избыточной продукции инсулина наблюдается гиперпродукция АФК, что приводит к структурной модификации клеточных рецепторов и нарушению их чувствительности к инсулину. У лиц с ожирением в адипоцитах регистрируется активация провоспалительных сигнальных путей, что также неизбежно приводит к росту продукции АФК. Патогенетические звенья метаболического синдрома образуют множественные взаимосвязанные «порочные круги» [5].

Таким образом, изучение параметров, характеризующих окислительный и метаболический статус организма и их взаимосвязь с развитием осложнений после проведения коронарного шунтирования, является актуальной задачей, решение которой позволит усовершенствовать и персонифицировать подходы к лечению больных с ишемической болезнью сердца.

Цель исследования: изучение взаимосвязи гипергликемии, гиперурикемии, параметров индуцированного окисления крови с развитием послеоперационных осложнений при проведении шунтирования коронарных артерий.

### Материал и методы

Проведено открытое одноцентровое наблюдательное нерандомизированное проспективное исследование. Группа наблюдения была представлена 68 больными стабильной ишемической болезнью серд-

ца в возрасте 58,7±8,8 года, которым проводилось шунтирование коронарных артерий. Исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 41 от 22 октября 2020 г.). До проведения исследования пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст от 35 до 80 лет; наличие по крайней мере двух из учитываемых факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, курение, семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии, избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия); наличие клинически выраженного атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного результатами коронароангиографии.

Критерии исключения: наличие острого инфекционного заболевания; острый коронарный синдром; обострение хронического заболевания; наличие онкологического процесса; злоупотребление алкоголем; наличие заболевания почек и/или печени в терминальной стадии.

Коронарное шунтирование проводилось в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце с использованием стабилизатора миокарда Ostopus (Medtronic, США). Показания к реваскуляризации миокарда определялись при наличии у пациентов стенокардии III–IV ФК или стенокардии, рефрактерной к медикаментозной терапии (со стенозом ствола левой коронарной артерии более 50,0%; любым проксимальным поражением передней межжелудочковой артерии; многососудистым поражением с нарушением функции ЛЖ; стенозом более 50,0% просвета единственного функционирующего сосуда; доказанной обширной области ишемии миокарда).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде регистрировались у 49 (72,0%) больных, наиболее распространенными были нарушения ритма сердца (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий), развитие гидроторакса, острый инфаркт миокарда, когнитивная дисфункция.

Определение биохимических показателей в сыворотке крови проводилось по стандартным методикам с помощью автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology Inc., США). Оценка показателей индуцированного окисления крови (ИОК) проводилась на биологическом кислородном мониторе YSI 5300 (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США). В качестве индуктора свободнорадикального окисления компонентов плазмы был использован ААРН (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид).

Для проведения исследования плазма смешивалась с забуференным азоинициатором в соотношении 1:5 и помещалась в кюветы прибора с последующей инкубацией проб в течение 40 минут при температуре

37,0 °С. При окислении плазмы в присутствии индуктора (ААРН) поглощение O<sub>2</sub> происходит со скоростью, в десятки раз превышающей скорость иницирования радикалов. Общая скорость процессов перекисного окисления ограничена самой медленной реакцией в цепи и может быть измерена косвенно с помощью оценки скорости поглощения кислорода; экспериментально было установлено, что данный процесс происходит нелинейно. По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли скорость окисления крови (V<sub>ox</sub>), время периода инициации (T), инициальную скорость окисления крови (V<sub>init</sub>), максимальную скорость окисления крови (V<sub>max</sub>), конечную скорость окисления крови (V<sub>term</sub>), коэффициент окислительной активности (КА).

Инициальная скорость окисления (V<sub>init</sub>) определялась по наклону кривой поглощения кислорода после завершения периода инициации (T) – времени с момента внесения индуктора до окончания фазы «плато»; конечная скорость окисления (V<sub>term</sub>) оценивалась на 40-й минуте исследования; максимальная скорость окисления крови (V<sub>max</sub>) оценивалась в виде наибольшего значения показателя с момента начала исследования; скорость окисления крови (V<sub>ox</sub>) определялась как аппроксимированное значение скоростных характеристик ИОК. Коэффициент окислительной активности (КА) отражает общую тенденцию к развитию проокислительного состояния крови и представлен отношением V<sub>init</sub>-V<sub>40</sub>/V<sub>init</sub> × 100,0%.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Факторный анализ проводился с использованием метода главных компонент. Критический уровень статистической значимости принимался равным 5,0%.

### Результаты и их обсуждение

В группе пациентов с развитием послеоперационных осложнений был проведен корреляционный анализ, по результатам которого переменные включались в факторную модель. Статистически значимые (p<0,05) корреляции были выявлены между показателями концентрации мочевой кислоты и конечной скорости окисления крови (r=0,83); концентрации глюкозы и скорости окисления крови (r=0,84).

Далее был проведен факторный анализ, что позволило определить самостоятельное «сцепление» тесно связанных между собой признаков (новый интегральный фактор), что играет более существенную роль в развитии патологического процесса, чем отдельно взятый признак. В общей группе наблюдения методом «каменистой осыпи» были выделены пять значимых факторов, объясняющих дисперсию (факторную модель) на 79,4%. Специфика факторных нагрузок у больных ИБС при применении ротации varimax normalized представлена в таблице 1.

Таблица 1

Специфика факторных нагрузок у больных ИБС

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Глюкоза, ммоль/л	0,15	-0,03	<b>0,71*</b>	0,14	-0,03
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,13	<b>0,76*</b>	0,02	-0,28	-0,03
V <sub>ox</sub> , 10 <sup>-8</sup> моль/л·с	0,65	0,12	0,12	-0,07	0,56
T, мин.	<b>0,81*</b>	-0,04	-0,19	0,37	0,09
V <sub>init</sub> , 10 <sup>-8</sup> моль/л·с	<b>-0,93*</b>	0,09	-0,11	0,01	0,11

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
$V_{\text{term}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,64	0,03	0,21	0,1	0,56
$V_{\text{max}}, 10^{-8}$ моль/л·с	<b>-0,94*</b>	0,03	-0,11	0,04	0,08
$K_A, \%$	<b>-0,84*</b>	0,16	0,03	-0,45	-0,03
Expl. Var	4,74	2,4	2,28	2,19	1,89
Prp. Totl	0,29	0,14	0,13	0,13	0,11

Примечание: \* –  $p < 0,05$

На основании результатов анализа можно сделать заключение о том, что глюкоза ( $r=0,71$ ) и мочевиная кислота ( $r=0,76$ ) являются главными факторами, связанными с процессами окисления крови в рамках изучаемой модели.

Вторым этапом был проведен анализ для определения факторов, ассоциированных с развитием осложнений при проведении хирургической реваскуляриза-

ции миокарда. Методом «каменистой осыпи» выделены шесть значимых факторов, объясняющих факторную модель более чем на 50,0%. Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находился на приемлемо высоком уровне, достигая 77,4%. Специфика факторных нагрузок у больных ИБС с развитием осложнений при проведении коронарного шунтирования представлена в таблице 2.

Таблица 2

### Специфика факторных нагрузок у больных ИБС с развитием осложнений при проведении коронарного шунтирования (varimax normalized)

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
$V_{\text{ox}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,10	0,24	0,004	<b>0,82*</b>	-0,02	-0,02
T, мин.	<b>-0,94*</b>	-0,006	0,05	-0,06	0,04	0,02
$V_{\text{init}}, 10^{-8}$ моль/л·с	<b>0,77</b>	-0,03	-0,14	-0,23	0,03	0,23
$V_{\text{term}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,05	0,09	0,17	<b>0,78*</b>	0,24	-0,27
$V_{\text{max}}, 10^{-8}$ моль/л·с	<b>-0,93*</b>	-0,01	0,06	-0,05	0,07	0,02
$K_A, \%$	<b>-0,83*</b>	0,04	0,02	-0,18	-0,03	-0,16
Наличие осложнений	-0,11	0,06	<b>0,91*</b>	0,15	0,02	0,13
Expl. Var	3,33	3,14	1,96	1,89	1,28	1,56
Prp. Totl	0,19	0,18	0,11	0,11	0,07	0,09

Примечание: \* –  $p < 0,05$

По результатам анализа установлено, что в рамках данной факторной модели, скорость окисления крови ( $r=0,82$ ) и конечная скорость окисления крови ( $r=0,78$ ) являются главными компонентами ( $p < 0,05$ ) ассоциированными с развитием осложнений при проведении коронарного шунтирования.

Третьим этапом были определены четыре главных фактора в рамках факторной модели, описываю-

щей взаимосвязь биохимических параметров и показателей индуцированного окисления крови при развитии послеоперационных осложнений. Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находится на приемлемо высоком уровне, достигая 76,3%. Специфика факторных нагрузок у больных ИБС при развитии осложнений при проведении реваскуляризации миокарда представлена в таблице 3.

Таблица 3

### Специфика факторных нагрузок (varimax normalized) у больных ИБС при развитии осложнений при проведении реваскуляризации миокарда

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Мочевая кислота, ммоль/л	-0,13	-0,02	<b>-0,88*</b>	-0,10
Глюкоза, ммоль/л	0,14	0,14	0,33	<b>0,77*</b>
$V_{\text{ox}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,06	<b>0,84*</b>	0,26	0,04
T, мин.	<b>0,78*</b>	-0,19	0,25	-0,11
$V_{\text{init}}, 10^{-8}$ моль/л·с	<b>-0,96*</b>	-0,1	0,03	-0,02
$V_{\text{term}}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,022	<b>0,88*</b>	-0,17	0,003
$V_{\text{max}}, 10^{-8}$ моль/л·с	<b>-0,96*</b>	-0,1	0,07	-0,03

Примечание: \* –  $p < 0,05$

По результатам факторного анализа установлено, что главными компонентами ( $p < 0,05$ ), ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде у больных ИБС в контексте процесса индуцированного окисления крови, являются показатели мочевиной кислоты ( $r = -0,88$ ) и глюкозы крови ( $r = 0,77$ ).

Вероятно, прямая корреляция уровня глюкозы крови ( $r = 0,77$ ) и обратная корреляция концентрации мочевиной кислоты ( $r = -0,88$ ) с развитием послеоперационных осложнений при проведении реваскуляризации миокарда объясняется интенсификацией процессов окисления крови.

В условиях гипергликемии происходят существенные изменения ферментов, регулирующих основные пути метаболизма глюкозы [6], следствием которых являются накопление конечных продуктов гликирования в эндотелиальных клетках и активация НАДФН-оксидазы с последующим повышением выработки АФК [7]. Системное воспаление, вызываемое глюкозотоксичностью, приводит к развитию фиброза миокарда, что предрасполагает к развитию различных нарушений сердечного ритма [8]. Установлено, что наличие фибрилляции предсердий, даже в отсутствие сахарного диабета, сопровождается более высокой экспрессией конечных продуктов гликирования [9].

Мочевая кислота, будучи эндогенным акцептором активных форм кислорода, представляет собой компонент системы антиоксидантной защиты и одновременно может непосредственно выступать в качестве прооксиданта [10]. Экспериментально было установлено, что искусственно созданная гиперурикемия сопровождается повышенным содержанием малонового диальдегида и карбониллов белков, а также снижением активности супероксиддисмутазы [11]. Одновременно в популяции больных ИБС регистрируется повышенная активность ксантиноксидазы, ключевого регулятора метаболизма пуринов, повышенная активность которой ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых событий [12].

## Литература/References

1. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23 (2): 786. doi.org/10.3390/ijms23020786.
2. Poznyak A. V., Grechko A. V., Orekhova V. A. et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology (Basel)*. 2020. 9 (3): 60. DOI: 10.3390/biology9030060.
3. Varadhan S., Venkatachalam R., Perumal S. M., Ayyankulamkara S. S. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Archives of Razi Institute*. 2022. 77 (2), 853–859. doi.org/10.22092/ARI.2022.357069.1965.
4. Pahimi N., Rasool A. H. G., Sanip Z. et al. An Evaluation of the Role of Oxidative Stress in Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022. 9 (2), 51. doi.org/10.3390/jcdd9020051.
5. Masenga S. K., Kabwe L. S., Chakulya M., Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24 (9), 7898. doi.org/10.3390/ijms24097898.
6. Zhang Z., Apse K., Pang J., Stanton R. C. High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase via cAMP in aortic endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000. 275 (51), 40042–40047. doi.org/10.1074/jbc.M007505200.
7. Robson R., Kundur A. R., Singh, I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular

Учитывая вышеизложенное, делаем выводы, что гиперурикемия может являться маркером, а не индуктором окислительного стресса. При этом существенное снижение показателей мочевой кислоты на фоне лекарственной терапии, согласно результатам проведенных исследований, сопровождается неблагоприятным прогнозом [12, 13]. Таким образом, роль мочевой кислоты в патогенезе окислительного стресса остается противоречивой.

## Выводы

1. Наблюдается прямая взаимосвязь гипергликемии ( $r=0,77$ ) и обратная взаимосвязь концентрации мочевой кислоты ( $r=-0,88$ ) с развитием послеоперационных осложнений при проведении реваскуляризации миокарда.

2. В совокупности гипергликемия, нарушение обмена мочевой кислоты, увеличение скорости окисления крови и конечной скорости окисления крови ассоциированы с развитием послеоперационных осложнений при проведении шунтирования коронарных артерий.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

disease risk. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2018. 12(3), 455–462. doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.029.

8. Karam B. S., Chavez-Moreno A., Koh W. et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. 16 (1), 120. doi.org/10.1186/s12933-017-0604-9.

9. Raposeiras-Roubin S., Rodiño-Janeiro B. K., Grigorian-Shamagian L. et al. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2012. 157 (3), 397–402. doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.072.

10. Wang Q., Wen X., Kong J. Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2020. 50 (4), 359–375. doi.org/10.1080/10408347.2019.1637711.

11. Sun X., Jiao H., Zhao J. et al. Unexpected effect of urate on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in embryonic chicken cardiac cells. *Free Radical Research*. 2017. 51 (7–8), 693–707. doi.org/10.1080/10715762.2017.1362106.

12. Polito L., Bortolotti M., Battelli M. G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama. *Redox Biology*. 2021. 48, 102195. Advance online publication. doi.org/10.1016/j.redox.2021.102195

13. Perez-Gomez M. V., Bartsch L. A., Castillo-Rodriguez E., Fernandez-Prado R., Kanbay M., Ortiz A. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2019. 132 (4), 457–467. doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.010.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА**

УДК 591.139:616.381-002-092.9:547

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-41-46

**ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ КРЫС  
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ ПОСЛЕ  
ВВЕДЕНИЯ МАЛОТОКСИЧНЫХ ОБРАЗЦОВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ И ПИРИДОТИАДИАЗИНОВ**<sup>1,3</sup>Бибик Е. Ю., <sup>1</sup>Бухтоярова Д. Р., <sup>1,2</sup>Кривоколыско С. Г.<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия (291045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г), e-mail: knclgmu@mail.ru<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» Минобрнауки России, Луганск, Россия (291034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7)<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85)

**Цель:** изучение показателей смертности крыс с хроническим каловым перитонитом после введения синтезированных образцов производных 1,4-дигидропиридинов и пиридоптиадиазинов. Эксперимент смоделирован на 72 белых беспородных крысах-самках массой 350–400 г. Животные были распределены произвольно на 9 групп: интактная, контрольная, группа сравнения-референтная (крысы, получавшие линкомицин внутригастрально в дозе 50 мг/кг) и 6 опытных, получавших новые производные с шифрами Mar-014, Mar-037, Mar-043, d02-123, TD-0331, TD-0409 в виде водной взвеси через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг. Линкомицин и новые производные принимали трижды, через час после каждого введения каловой взвеси в процессе моделирования хронического перитонита). В 1-й день вводили 0,7 мл 10%-ной каловой взвеси, на 6-й день – 1 мл 20%-ной взвеси, на 10-й день – 20%-ную взвесь вводили из расчета 1 мл/100 г веса. Результаты изучения летальности крыс с хроническим каловым перитонитом показали способность 6 новых образцов производных цианотиоацетамида после их трехкратного энтерального введения в дозе 5 мг/кг предотвращать гибель до 75% животных. Вместе с этим показатель смертности от абдоминального сепсиса в результате хронического калового перитонита за первые 10 часов на фоне фармакокоррекции соединениями с шифрами TD-0331, d02-123, Mar-014 и Mar-037 были на границе нулевых значений, что имеет достоверные различия с контрольной и референтной группой. Уровень смертности крыс, получавших TD-0331, Mar-014 и Mar-037 в качестве фармакокоррекции этой тяжелой хирургической патологии, был в три раза ниже, чем в контроле и в референтной группе, в которой крысам вводили линкомицин. Наиболее выраженную протекторную активность показал образец с лабораторным шифром Mar-014. Уровень ранней и отсроченной смертности крыс в этой группе составил 25%. Все остальные животные не погибли до конца эксперимента.

**Ключевые слова:** каловый перитонит, производные 1,4-дигидропиридинов и пиридоптиадиазинов, абдоминальный сепсис, антиоксидеские свойства.

**EFFECT OF NEW 1,4-DIHYDROPYRIDINE AND PYRIDOTHIAZINE  
DERIVATIVES ON SURVIVAL IN A RAT MODEL OF FAECAL  
PERITONITIS**<sup>1,3</sup>Bibik E. Yu., <sup>1</sup>Bukhtoyarova D. R., <sup>1,2</sup>Krivokolysko S. G.<sup>1</sup>St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia (291045, Lugansk, Quarter of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, 1g), e-mail: knclgmu@mail.ru<sup>2</sup>Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia (291034, Lugansk, Molodezhny Quarter, 20a, build 7)<sup>3</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (308015, Belgorod, Pobeda St., 85)

The study aims to investigate the effect of synthesized derivatives of 1,4-dihydropyridines and pyridothiazines on the survival of rats with chronic faecal peritonitis. The experiment was modelled on 72 white female crossbred rats (weight 350–400 g). The animals were randomly divided into 9 groups: intact, control, reference (received lincomycin intraperitoneally at a dose of 50 mg/kg) and 6 experimental groups receiving the new derivatives coded as Mar-014, Mar-037, Mar-043, d02-123, TD-0331, TD-0409 in the form of an aqueous suspension by gavage at a dose of 5 mg/kg. Lincomycin and the new derivatives were given three times, one hour after an injection of the faecal suspension during the simulation of chronic peritonitis. On day 1, 0.7 ml of 10% faecal suspension was administered; on day 6 – 1 ml of 20% suspension; and on day 10, 20% suspension was administered at 1 ml/100 g body weight. The results of the study of animal survival following experimental peritonitis have shown that 6 new cyanothioacetamide derivatives can reduce animal's death up to 75% after three times of their enteral administration at a dose of 5 mg/kg. At the same time, mortality rate due to abdominal sepsis following chronic

**faecal peritonitis in the first 10 hours on the background of pharmacocorrection with compounds TD-0331, d02-123, Mar-014 and Mag-037 was on the boundary of zero values, which is significantly different from that in the control and reference groups. Mortality rate of rats receiving TD-0331, Mar-014 and Mar-037 was three times lower than that of the control and reference groups in which the rats received lincomycin. The highest protective effect was shown by Mar-014 sample. Early and delayed mortality rate in this group was 25%. All the other animals stayed alive till the end of the experiment.**

Keywords: fecal peritonitis, derivatives of 1,4-dihydropyridines and pyridothiodiazines, abdominal sepsis, antitoxic properties.

## Введение

Сепсис в настоящее время продолжает оставаться одной из самых серьезных медицинских проблем мирового масштаба. Заболеваемость сепсисом за последние 40 лет увеличилась вдвое. По данным Кирилочева О. К., ежегодно в мире насчитывают более 30 млн пациентов с данным диагнозом. При этом летальный исход наступает в 40% случаев. Вегнер еще в девятнадцатом веке описал проблему перитонита: «Я и мои современники воспитаны в страхе перед Богом и перитонитом» [1].

Несмотря на свою актуальность, сепсис остается до сих пор мало изученной проблемой, чем и вызывает интерес ученых и врачей различных специальностей. Наиболее частой причиной возникновения сепсиса является легочная, урологическая и абдоминальная патология, в частности перитонит [2]. Гечас А. А. и соавт. указывают на то, что сепсис встречается чаще у лиц мужского пола, это связывают с влиянием половых гормонов на формирование иммунитета. Также люди пожилого возраста попадают в зону риска, а сопутствующие заболевания утяжеляют течение сепсиса и способствуют повышению летальности. Согласно данным, заболеваемость сепсисом чаще встречается у афроамериканцев, что объясняется отсутствием доступа к качественной медицине, наличием коморбидных заболеваний и бедностью [3].

В настоящее время сепсис считается не только одной из самых актуальных и сложных междисциплинарных медицинских проблем по всему миру. При этом он является наиболее частой причиной смерти госпитализированных пациентов хирургического профиля [4, 5]. Нередко именно его называют «скрытой медико-санитарной катастрофой». В данный момент актуальность проблемы сепсиса заключается в следующих пунктах: высокая встречаемость заболевания, крайне высокая смертность, что, как следствие, приводит к крупным финансово-экономическим убыткам, вызванным данным заболеванием в экономически развитых странах. По данным мировой статистики, ежегодно регистрируется свыше 30 млн случаев сепсиса, 6 млн из которых приходится на сепсис в период от момента рождения до 28 суток [6]. На сегодняшний день в современном мире смертность людей от сепсиса превышает смертность от рака легких и простаты, а также в 5 раз превышает смертность от инфаркта и инсульта [7, 8].

Одной из главных задач для современной фармакологии является поиск новых лекарственных средств, обладающих антитоксическими и системными антисептическими свойствами [9]. Исследования, направленные на поиск и создание новых детоксицирующих средств, представляются весьма актуальными для современной фундаментальной фармакологии [10].

Одной из важных особенностей производных цианотиоацетамида являются данные их острой пероральной токсичности *in silico* и *in vivo*, которые указывают на их низкую токсичность [11–12]. В связи с этим ис-

следования антитоксических свойств новых перспективных производных альфа-цианотиоацетамида на модели хронического калового перитонита и абдоминального сепсиса своевременны и актуальны [13–14].

Цель: изучение показателей смертности крыс с экспериментальным хроническим каловым перитонитом после введения синтезированных нами малотоксичных образцов новых производных 1,4-дигидропиридинов и пиридоптиадиазин, производных цианотиоацетамида.

## Материал и методы

Эксперимент смоделирован на 72 белых беспородных крысах-самках периода старческих изменений массой 350–400 г в весенний период в фармакологической лаборатории ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ. Животные были отобраны и разделены произвольно на 9 групп по 8 животных. Экспериментальный хронический перитонит возник путем внутривентриальной инъекции профильтрованной 10–20%-ной каловой взвеси, изготовленной на изотоническом растворе хлорида натрия и однократно профильтрованной через двойной слой марли. В эксперименте использованы следующие группы: интактная, контрольная (животные с перитонитом и введенными 2 мл воды для инъекций внутривентриально), сравнения-референтная (крысы, получавшие линкомицин внутривентриально в дозе 50 мг/кг через час после моделирования перитонита). И 6 опытных групп животных, которые через час после каждого введения каловой взвеси в процессе моделирования хронического перитонита получали новые соединения с шифрами Mar-014, Mar-037, Mar-043, d02-123, TD-0331, TD-0409 в виде водной суспензии энтерально через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг.

В 1-й день вводили 0,7 мл 10%-ной каловой взвеси, на 6-й день – 1 мл 20%-ной взвеси. На 10-й день – 20%-ную взвесь вводили из расчета 1 мл/100 г веса. Способ позволяет воспроизвести у крыс хроническое заболевание, близкое к перитониту в клинической хирургической практике.

Все экспериментальные животные были под непрерывным наблюдением. В лаборатории отслеживали: характер их поведения, положение в клетке, аппетит, потребление воды, состояние шерстного покрова и реакцию на окружающие раздражители. На протяжении двух недель исследовали смертность крыс. Экспериментальные исследования осуществлялись в полном соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199-н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики) НЗ. На всем протяжении периода исследований лабораторные животные были под наблюдением в условиях свободного доступа к пище и воде, в соответствии с ГОСТ 33044-014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20.11.2014 № 1700-ст).

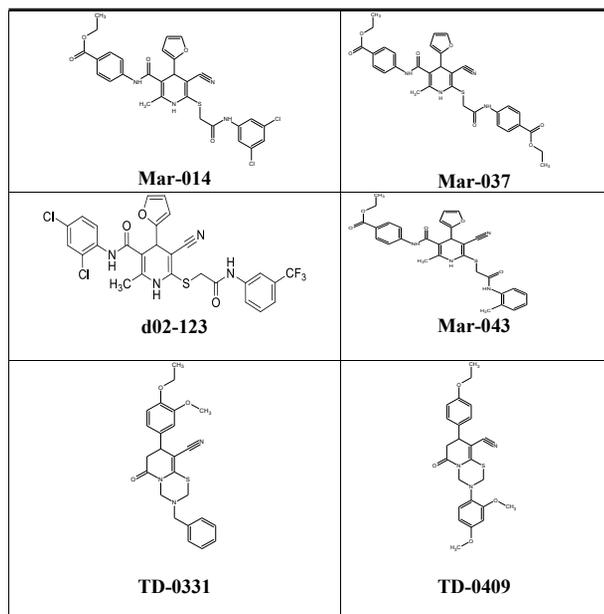


Рис. Строение молекул изучаемых новых оригинальных производных цианотиоацетамида

Опыты на белых крысах осуществлялись в осенний период. Исследования получили одобрение комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения РФ (Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г), протокол от 01.11.2024 № 6.

Химические формулы изучаемых соединений производных замещенных дигидропиридинов и пиридити-адиазинов приведены на рисунке.

Статистическая обработка проводилась методом непараметрического дисперсионного анализа, позволяющего проверить различие центральной тенденции более чем для двух групп, если зависимость переменная измеряется порядковой шкалой, в данном случае временной шкалой. При этом применялся непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Результаты расчетов р-критерия Крускала – Уоллиса представлены в таблице 1. Значимым различием между сравниваемыми парами является значение  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Значения критерия Крускала – Уоллиса

<b>Пары</b>	X <sub>1</sub> -X <sub>2</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>3</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>4</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>5</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>6</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>7</sub>	X <sub>1</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>2</sub> -X <sub>3</sub>
<b>p</b>	0,8743	0,0043	0,5871	0,3197	0,8341	0,0174	0,0333	0,0047
<b>Пары</b>	X <sub>2</sub> -X <sub>4</sub>	X <sub>2</sub> -X <sub>5</sub>	X <sub>2</sub> -X <sub>6</sub>	X <sub>2</sub> -X <sub>7</sub>	X <sub>2</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>3</sub> -X <sub>4</sub>	X <sub>3</sub> -X <sub>5</sub>	X <sub>3</sub> -X <sub>6</sub>
<b>p</b>	0,6893	0,379	0,9549	0,0205	0,0395	0,0142	0,0954	0,0070
<b>Пары</b>	X <sub>3</sub> -X <sub>7</sub>	X <sub>3</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>4</sub> -X <sub>5</sub>	X <sub>4</sub> -X <sub>6</sub>	X <sub>4</sub> -X <sub>7</sub>	X <sub>4</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>5</sub> -X <sub>6</sub>	X <sub>5</sub> -X <sub>7</sub>
<b>p</b>	0,8367	0,5097	0,6018	0,7385	0,0485	0,0910	0,4172	0,1852
<b>Пары</b>	X <sub>5</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>6</sub> -X <sub>7</sub>	X <sub>6</sub> -X <sub>8</sub>	X <sub>7</sub> -X <sub>8</sub>	–	–	–	–
<b>p</b>	0,3071	0,0265	0,0502	0,6985	–	–	–	–

Результаты и их обсуждение

После первого введения каловой взвеси состояние животных всех групп характеризовалось снижением двигательной активности, вялостью. Крысы не употребляли корм и воду. Постепенно активность животных восстанавливалась, дыхание нормализовалось, появилось ощущение голода и жажды. Через 3 дня от старта эксперимента установлена гибель крысы в группе сравнения. Введение 20%-ной взвеси на шестой день эксперимента вызвало у животных агрессивное поведение друг к другу. Через 6 часов это состояние сменилось апатией, изменением дыхания. Животные плохо отвечали на акустические и оптические стимуляторы.

На десятый день эксперимента крысам вводилась 20%-ная каловая взвесь в расчете 1 мл взвеси на 100 г веса. Крысы контрольной группы после введения 20%-ной каловой взвеси интраперитонеально с самого начала эксперимента были беспокойны и раздражительны, демонстрируя агрессивное поведение. По прошествии 6 часов их состояние различалось с таковым у интактных крыс – резким снижением активности и вялым поведением. Гибель первой крысы в контрольной группе была зафиксирована на 9-м часу эксперимента. К 12-му часу погибло 50% лабораторных крыс. При аутопсии крыс из брюшинной полости контрольной группы вытекала мутная жидкость в количестве 1,4–2,1 мл. На поверхности органов, особенно селезенки, были обнаружены белые фибринозные наложения.

В пределах до 24 часов погибло еще одно животное. Выжившие крысы не перемещались по периметру клетки, лежали на боку, приняв позу для облегчения боли, с точкой опоры на передних лапах, при этом подогнув задние. У них отсутствовали жажда и аппетит. Шерсть крыс была взъерошенной, а дыхание учащенным, поверхностным. Вся абдоминальная область была резко болезненной. К 27-му часу, после третьего введения каловой взвеси в возрастающей концентрации, погибла последняя крыса из контрольной группы.

В группе сравнения крысы с фармакокоррекцией антибиотиком из группы линкосамидов (линкомицина гидрохлорид) имели указанный в таблице 2 процент летальности, который выше такового в контрольной группе в ранние сроки после проведения модели хронического калового перитонита.

Высокий процент летальности животных уже к 12-му часу нами зарегистрирован в опытной группе получавших соединение с шифром Mar-043. Динамика смертности в этой группе имеет сходные черты с таковой, отмеченной в контрольной группе.

При введении производного пиридитиadiaзина соединения с шифром TD-0409 крысам с трехкратным введением каловой взвеси на протяжении 10 суток была зафиксирована гибель половины животных в соответствующей группе уже к 6-му часу после последнего внутригастрального введения каловой взвеси в высокой концентрации. Затем погибло одно животное на 12-м часу

**Динамика ранней и отсроченной гибели крыс с хроническим каловым перитонитом и фармакокоррекцией производными 1,4-дигидропиридина и пиридогидиазина, производными цианотиоацетамида**

Группа	Час	1	6	12	24	36	48	60	72	84	96
		Значение, %									
Контроль x <sub>1</sub>		0	0	50	87,5	100	100	100	100	100	100
Сравнение x <sub>2</sub>		12,5	12,5	50	87,5	100	100	100	100	100	100
TD-0331 x <sub>3</sub>		0	0	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5
TD-0409 x <sub>4</sub>		0	50	62,5	87,5	87,5	87,5	100	100	100	100
d02-123 x <sub>5</sub>		0	0	50	50	50	50	50	50	50	50
Mar-043 x <sub>6</sub>		0	0	87,5	87,5	100	100	100	100	100	100
Mar-014 x <sub>7</sub>		0	12,5	25	25	25	25	25	25	25	25
Mar-037 x <sub>8</sub>		0	0	37,5	37,5	37,5	37,5	50	50	50	50

и два – к 24-часовой отметке, на 60-й час обнаружена гибель последнего животного в этой группе (таблица 1).

Значительную антиоксидантную и протекторную активность у крыс опытных групп после постановки эксперимента хронического калового перитонита показали исследуемые новые производные с шифрами TD-0331, d02-123, Mar-014 и Mar-037. Наибольшую активность оказало соединение Mar-014 из ряда производных 1,4-дигидропиридина. За весь период наблюдения в этой опытной группе только двое животных погибло, причем на ранних сроках (к 6-му и к 12-му часу после третьего введения каловой взвеси).

Синтезированные нами образцы производных 1,4-дигидропиридинов и пиридогидиазинов проявили высокую антисептическую и протекторную активность в течении и тяжести абдоминального сепсиса. Животные этих групп достаточно быстро восстановились. У них наблюдалось адекватное поведение, они спокойно передвигались по клетке, реагируя на звуковые раздражители. Потребление воды было в достаточном количестве, появился интерес к корму.

Градация гибели крыс шести опытных групп, которым осуществлялась фармакокоррекция нашими новосинтезированными соединениями, представлена в таблице 2.

Сравнивая клинические проявления течения хронического калового перитонита опытной группы, важно отметить, что трехкратное введение этого об-

разца с шифром Mar-014 поспособствовало тому, что к 19-му часу у выживших 6 из 8 лабораторных крыс появились аппетит и жажда, восстановились полноценная двигательная активность и реакция на внешние раздражители. Проявлений общего интоксикационного синдрома с этого времени до окончания эксперимента нами отмечено не было.

Половина животных опытной группы, получавших внутривентрикулярно производное 1,4-дигидропиридина – соединение с шифром d02-123 – через один час после каждого введения каловой взвеси в возрастающей концентрации, к 12-му часу последней внутривентрикулярной инъекции, провоцирующей перитонит, погибла. Как видно из таблицы 1, в дальнейшем гибели в этой группе не наблюдалось. Активность выживших крыс этой группы восстановилась практически полностью к 36-му часу. Они потребляли воду в этот период в большем количестве, аппетит также нормализовался. Поведение крыс было адекватным, они спокойно перемещались по клетке, реагируя на звуковые раздражители.

Схожая динамика выживаемости нами определена в опытных группах, которым вводили соединения с шифрами TD-0331 и Mar-037. Исходя из полученных данных, следует, что к 12-часовой отметке после введения самой большой концентрации и объема каловой взвеси в этих опытных группах погибло по трое животных (таблица 3).

Таблица 3

**Динамика гибели крыс с хроническим каловым перитонитом на фоне фармакокоррекции линкомицином**

Время после третьего введения каловой взвеси	% гибели	Клинические особенности
1 час	12,5%	Крысы пребывают в возбужденном состоянии, не потребляют воду и корм.
6 часов	12,5%	Отмечаются вялость и заторможенность животных. Две крысы занимают боковое положение, глубоко дышат, не реагируют на стук кормангом по клетке.
12 часов	50%	4 крысы погибли к этому сроку. Остальные животные сидят в углах клетки, не ложатся на живот, передняя брюшная стенка напряжена. Фиксируются резкая заторможенность, отказ от воды, корма.
19 часов	87,5%	Одна крыса живая, находится в боковом положении, дыхание редкое, поверхностное.
24 часа	100%	Наступила гибель последней крысы в группе сравнения.

Оставшиеся пять крыс в каждой из этих групп весьма быстро восстановились, принимали корм и пили воду. Вялости и апатичности в их поведении нами не было зафиксировано. На 56-м часу погибло еще одно животное в опытной группе, в которой было введено производное с шифром Mar-037. Дальнейшее наблюдение за крысами с моделируемым хроническим каловым перитонитом и фармакокоррекцией новыми производными пиридопиримидина и 1,4-дигидропиридина TD-0331 и Mar-037 показало отсутствие отсроченной летальности крыс этих групп. После введения образца TD-0331 выжили 62,5% крыс с перитонитом, а на фоне лечения производным пиридина Mar-037 50% крыс остались живы до конца двухнедельного периода наблюдения (таблица 2).

Полученные нами данные согласуются с исследованиями активности шести образцов частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, проведенными нами ранее на модели острого калового перитонита. Так, была выявлена их способность после однократного внутрижелудочного введения в дозе 5 мг/кг предотвращать гибель от 28,6% до 42,9% животных. При этом показатели ранней летальности от калового перитонита в первые 12 часов на фоне фармакокоррекции соединением CV043 были на уровне нулевых значений. Процент летальности крыс, получавших CV047, CV042 в качестве фармакокорректора острого экспериментального перитонита, был в три раза ниже, чем в контроле. Уровень смертности крыс в опытной группе CV146 в остром периоде был ниже, чем в контроле, в два раза [15].

В плане обсуждения полученных результатов относительно снижения смертности крыс с экспериментальным каловым перитонитом важно обратить внимание на выявленные нами в процессе проведения виртуального биоскрининга при планировании драг-дизайна потенциальные мишени для новых изучаемых производных цианотиоацетамида.

Среди них есть аденозиновые рецепторы. Рецепторы A1 и A2a играют важную роль в энергообеспечении клетки. Аденозин как продукт метаболической трансформации АТФ диффундирует из клетки и действует на местном уровне, активируя аденозиновые рецепторы. При стимуляции A1 аденозиновых рецепторов снижается потребность клеток в кислороде, а при стимуляции аденозиновых рецепторов A2a происходит увеличение обеспечения кислородом тканей. Этот антигипоксанта́ный эффект весьма ценен в условиях моделируемой патологии [16, 17].

Одной из потенциально новых лекарственных мишеней для фармакотерапии сепсиса по данным некоторых авторов, следует считать аденозиновые рецепторы A2a. Это согласуется с данными, опубликованными в работе Martin C. et al., где было показано десятикратное

увеличение уровня аденозина в плазме крови у пациентов с септическим шоком [18].

Кроме того, известно, что аденозиновый рецептор, кодируемый геном Adora3, обеспечивает устойчивую кардиопротекторную функцию в условиях нарушения кровотока по коронарным сосудам. Он также участвует в подавлении дегрануляции нейтрофилов, препятствуя развитию дегенеративных сосудистых и тканевых изменений, характерных для инфекционного и аллергического воспаления. Возможно, именно этот факт лежит в основе высокой эффективности исследуемых образцов частично гидрированных пиридинов при моделируемом нами распространенном каловом перитоните. Protein LOC100911347 является третьей изоформой белка Adora3.

С точки зрения перспективы последующих доклинических исследований образцов-лидеров, является обоснованным и рациональным решение проведение и анализ биохимического анализа крови крыс с моделируемым хроническим каловым перитонитом для поиска новых перспективных средств для фармакокоррекции перитонита и абдоминального сепсиса.

### Заключение

Подводя итоги проведенных фармакологических опытов по изучению антитоксической активности 6 новых образцов производных цианотиоацетамида на модели хронического калового перитонита, следует прийти к заключению об их способности после трехкратного энтерального введения в дозе 5 мг/кг предотвращать гибель до 75% животных. Вместе с этим показатели смертности от абдоминального сепсиса в результате хронического калового перитонита за первые 10 часов на фоне фармакокоррекции соединениями с лабораторными шифрами TD-0331, d02-123, Mar-014 и Mar-037 были на границе нулевых значений, что имеет достоверные различия с контрольной и референтной группой. Уровень смертности крыс, получавших TD-0331, Mar-014 и Mar-037 в качестве фармакокоррекции этой тяжелой хирургической патологии, был в три раза ниже, чем в контроле и в референтной группе, крысам которой вводили антибиотик линкомицин. Наиболее выраженную антисептическую активность по результатам наших проведенных исследований показал образец с лабораторным шифром Mar-014 из ряда производных 1,4-дигидропиридина. Уровень ранней и отсроченной смертности крыс в этой группе составил 25%. Все остальные животные не погибли до конца эксперимента.

*Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

- Кирилочев О.К. Использование законов логики для диагностики сепсиса // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 11 (137). [Kirilochev O.K. Using the laws of logic to diagnose sepsis. *International Research Journal*. 2023; 11 (137). (In Russ.)]
- Иванов Ф.В., Завражнов А.А., Котив Б.Н. и др. Сепсис в городском многопрофильном стационаре // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6. С. 1. [Ivanov F.V., Zavrzhnov A.A., Kotiv B.N. et al. Sepsis in an urban multidisciplinary hospital. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 6: 1. (In Russ.)]
- Гечас А.А., Шалин В.В., Шалин В.А. и др. Патологические аспекты диагностики сепсиса // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 5. С. 24–29. [Gechas A.A., Shalin V.V.,

Shalin V.A. et al. Pathophysiological aspects of sepsis diagnostics. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2021; 5: 24–29. (In Russ.)]

4. Хацко В.В., Потапов В.В., Зенин О.К. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 3 (43). С. 139–149. [Khatsko V.V., Potapov V.V., Zenin O.K. Etiology, pathogenesis and diagnostics of sepsis. *Izvestiya vuzov. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*. 2017; 3–43; 139–149. (In Russ.)]

5. Мальцева Л.А., Базиленко Д.В. Патогенез тяжелого сепсиса и септического шока: анализ современных концепций // Молодая наука Сибири. 2015. № 7 (70). С. 35–40. [Maltseva L.A., Bazilenko D.V. Pathogenesis of severe sepsis and septic shock: analysis of modern concepts. *Molodaya nauka Sibiri*. 2015; 7–70; 35–40. (In Russ.)]

6. Sepehri S., Sanchez H.P., Fassihi A. Hantzsch-type dihydropyridines and Biginelli-type tetra-hydropyrimidines: A review of their chemotherapeutic activities. *J. Pharm. Sci.* 2015; 18 D.V. (1): 1. DOI: 10.18433/J3Q0IV.

7. Ozcelik A.B., Ersan S., Ural A.U. et al. Synthesis of 3-substituted-5-(4-carboxycyclohexylmethyl)-tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione derivatives as antifibrinolytic and antimicrobial agents. *Arzneimittel Forschung – Drug Research.* 2007; 57: 554–559. DOI: 10.1055/s-0031-1296648.

8. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А. и др. Новые возможности реакции Манниха в синтезе N-, S, N- и Se, N-гетероциклов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. № 4. С. 691–707. [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A. et al. New possibilities of Mannich reaction in the synthesis of N-, S, N- and Se, N-heterocycles. *Proceedings of the Academy of Sciences. Series Chemical.* 2019; 4: 691–707. (In Russ.)]

9. Киселевский М.В. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация. Москва: Практическая медицина. 2021. [Kiselevsky M.V. Sepsis. Etiologiya. Patogenes. Extrakorporalnaya detoksikatsiya. Moscow: Practical Medicine; 2021. (In Russ.)]

10. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv.* 2016; 6 (48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k.

11. Кетова Е.С., Батищева Г.А., Бибик Е.Ю. и др. Влияние новых производных альфа-цианотиоацетамида на биохимические показатели при моделировании метаболических нарушений // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023. № 22 (2). С. 20–27. [Ketova E.S., Batischeva G.A., Bibik E.Yu. et al. Effect of new derivative esofalpha-cyanothioacetamide on biochemical parameters in the modeling of metaboloid is orders. *Bulletin of Smolensk State Medical Academy.* 2023; 22 (2): 20–27. (In Russ.)]

12. Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu. et al. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021; 91 (9): 1646–1660. DOI: 10.1134/S1070363221090073.

13. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Фролов К.А. и др. Антиноцицептивные свойства новых производных конденсированных

3-аминотиено[2,3-В]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в эксперименте // Бюллетень медицинской науки. 2023. № 1 (29). С. 5–15. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Frolov K.A. et al. Antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-В]pyridines and 1,4-dihydropyridines in experiment. *Bulletin of Medical Science.* 2023; 1 (29): 5–15. (In Russ.)]

14. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями // Успехи химии. 2018. № 87 (1). С. 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaidenko V.G. Cyanothioacetamide – a polyfunctional reagent with great synthetic possibilities. *Advances in Chemistry.* 2018; 87 (1): 1–27. (In Russ.)]

15. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Венедиктова Ю.С. и др. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели летальности крыс с каловым перитонитом // Вятский медицинский вестник. 2021. № 2 (70). С. 67–73. [Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Venediktova Yu.S. et al. Effect of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on mortality rates in rats with fecal peritonitis. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2021; 2 (70): 67–73. (In Russ.)]

16. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г. и др. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридинов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019. № 4. С. 96–103. [Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G. et al. Determination of acute oral toxicity of certain tetrahydropyridone and hexahydroquinoline derivatives of  $\alpha$ -cyanothioacetamide. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2019; 4: 96–103. (In Russ.)]

17. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В. и др. Синтез и аналгетическая активность новых гетероциклических производных цианотиоацетамида // Российский журнал общей химии. 2021. № 91 (2). С. 154–166. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V. et al. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic derivatives of cyanothioacetamide. *Russian Journal of General Chemistry.* 2021; 91 (2): 154–166. (In Russ.)]

18. Martin C., Leone M., Viviani X. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patient's septic shock. *Critical Care Medicine.* 2000; 28 (9): 3198–3202.

УДК 616.831-005.4.24-001.092.9

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-46-50

## ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА ГЕМОСТАЗА, СУРФАКТАНТА И ВОДНОГО БАЛАНСА ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МОЗГА

<sup>1</sup>Лукина С.А., <sup>1</sup>Тимофеева М.Р., <sup>2</sup>Луужбина Р.В.

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

<sup>2</sup>БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко МЗ УР», Ижевск, Россия (426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 102)

Цель исследования заключалась в изучении влияния аденозина как фактора фармакологического прекондиционирования на динамику гемостаза и фибринолиза, состояние сурфактанта, процессов перекисного окисления липидов и водного обмена в легких в период постишемического повреждения головного мозга. Эксперименты выполнены на нелинейных крысах-самцах, в том числе контрольных и ложнооперированных. Фармакологическое прекондиционирование осуществляли введением аденозина (в/бр., 750 мкмоль/кг) за час до билатеральной необратимой окклюзии общих сонных артерий. Комплекс исследований включил определение АЧТВ, ПВ, времени фибринолиза артериальной и венозной крови стандартными методами, интенсивности ПОЛ по содержанию ТБК-активных продуктов и активности каталазы в легких, оценку их кровенаполнения и водного баланса гравиметрическим методом. Введение аденозина индуцировало восстановление соотношения фосфолипиды/холестерин в составе сурфактанта ( $p_1 < 0,05$ ) с повышением индекса стабильности альвеол ( $p_1 < 0,01$ ) на фоне снижения ПОЛ в первые и десятые сутки эксперимента относительно параметров при церебральной ишемии. Значения АЧТВ и ПВ артериальной крови ( $p_1 < 0,01$ ) увеличились спустя сутки после ишемии и в дальнейшем достигли контроля; время лизиса эуглобулинов снизилось ( $p_1 < 0,05$ ), но на десятые сутки было удлинено ( $p < 0,01$ ), как и при ишемии мозга без прекондиционирования. Повышенное кровенаполнение легких сохранилось в первые сутки с увеличением жидкости экстраваскулярного сектора ( $p, p_1, p_2 < 0,05$ ) в отдаленные сроки исследования. Таким образом, протекторный эффект аденозина через сутки постишемического периода головного мозга проявился восстановлением коагуляционного и фибринолитического потенциала крови в системном и легочном кровотоке, положи-

тельной динамикой поверхностной активности и состава сурфактанта на фоне повышения антиоксидантной активности легочной ткани и уменьшения интенсивности ПОЛ. Эффективность фармакологического preconditionирования снизилась на десятые сутки ишемии мозга, что проявилось в гипергидратации легочной ткани и дизрегуляторных расстройствах гемостаза.

Ключевые слова: ишемия мозга, preconditionирование, аденозин, гемостаз, сурфактант, водный обмен легких.

## DYSREGULATORY DISORDERS OF HEMOSTASIS, SURFACTANT AND WATER BALANCE OF THE LUNGS IN THE DYNAMICS OF PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING OF THE BRAIN

<sup>1</sup>Lukina S. A., <sup>1</sup>Timofeeva M. R., <sup>2</sup>Luzhbina R. V.

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

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary named after S. G. Primushko, Izhevsk, Russia (426009, Izhevsk, Lenin St., 102)

The aim of the study was to study the effect of adenosine as a factor of pharmacological preconditioning on the dynamics of hemostasis and fibrinolysis, the state of the surfactant, the processes of lipid peroxidation and water metabolism in the lungs during post-ischemic brain damage. The experiments were performed on nonlinear male rats, including control and falsely operated ones. Pharmacological preconditioning was performed by administration of adenosine (intraperitoneal, 750 mmol/kg) one hour before bilateral irreversible occlusion of the common carotid arteries. The complex of studies included the determination of APTT, PT, the time of fibrinolysis of arterial and venous blood by standard methods, the intensity of lipid peroxidation by the content of TBK-active products and catalase activity in the lungs, assessment of their blood supply and water balance by gravimetric method. The administration of adenosine induced the restoration of the phospholipid/cholesterol ratio in the surfactant ( $p_1 < 0,05$ ) with an increase in the alveolar stability index ( $p_1 < 0,01$ ) against the background of a decrease of lipid peroxidation on the first and tenth days of the experiment relative to the parameters in cerebral ischemia. The values of APTT and PT of arterial blood increased ( $p_1 < 0,01$ ) a day after ischemia and subsequently reached control; the time of lysis of euglobulins decreased ( $p_1 < 0,05$ ), but on the tenth day it was prolonged ( $p < 0,01$ ) as in cerebral ischemia without preconditioning. Increased blood filling of the lungs persisted on the first day with an increase in extravascular fluid ( $p, p_1, p_2 < 0,05$ ) in the long term. The protective effect of adenosine after a day of the post-ischemic period of the brain was manifested by the restoration of coagulation and fibrinolytic potential of blood in the systemic and pulmonary blood flow, positive dynamics of surface activity and surfactant composition against the background of increased antioxidant activity of lung tissue and a decrease in the intensity of lipid peroxidation. The effectiveness of pharmacological preconditioning decreased on the tenth day of cerebral ischemia, which manifested itself in hyperhydration of lung tissue and dysregulatory disorders in the hemostasis system.

Keywords: cerebral ischemia, preconditioning, adenosine, hemostasis, surfactant, lung water metabolism.

### Введение

В современной структуре научных исследований активное изучение механизмов нейро- и органопротекции связано с применением различных preconditionирующих воздействий, направленных на уменьшение степени повреждения головного мозга при его ишемии и реперфузии [1–4]. Использование фармакологических веществ как факторов preconditionирования повышает толерантность головного мозга к гипоксии за счет целенаправленной активации триггерных, сигнальных и эффекторных саэнгенетических механизмов [5]. В частности, А-агонисты снижают высвобождение различных нейротрансмиттеров (катехоламинов, возбуждающих аминокислот), инициируя тем самым вазодилатацию церебральных сосудов, обеспечивают активацию  $K^+$ -каналов и ограничивают кальциевую перегрузку клеток в очаге ишемии [5–7]. Действие рецепторзависимого триггера аденозина в структурах мозга реализуется преимущественно через  $A_1AR$ ,  $A_2AR$  рецепторы плазматической мембраны с последующей активацией системы вторичных мессенджеров [1, 5]. Протекторное действие сигнального этапа preconditionирования с использованием аденозина связано с активацией внутриклеточных ферментов (протейкиназы, тирозинкиназы, изоформ NO-синтазы) и передачей сигнала к транскрипционным факторам или эффекторам preconditionирования, включающим AP1, HIF-1 $\alpha$ ,

NF $\kappa$ B, CREB. В свою очередь, экспрессия посттрансляционной модификации регуляторных белков и синтез белков *de novo* обеспечивает инициацию внутриклеточных эффекторных программ: экспрессию NO-синтазы и уменьшение дисфункции эндотелия, стабилизацию энергетического обмена клетки за счет стимуляции окислительного фосфорилирования, увеличения мощности систем транспорта и утилизации кислорода, снижения образования избытка активных радикалов, увеличения синтеза стресс-белков теплового шока, ферментов с антиоксидантной активностью и антиапоптотических белков (Bcl-2), ослабление эффекта эксайтотоксичности глутамата для нейронов [3, 4, 8, 9]. Протекторный потенциал preconditionирования развивается в пределах нескольких часов (ранняя толерантность) и может сохраняться по данным разных авторов от нескольких суток до 7–14 дней (поздняя толерантность) [10].

Ранее нами было установлено, что дизрегуляторные расстройства в динамике острой церебральной ишемии включают в качестве ведущего звена патогенеза нарушения негазообменных функций легких, о чем в опытах свидетельствовало снижение поверхностно-активных свойств сурфактанта на фоне интенсификации процессов ПОЛ и активации фосфолипазного гидролиза, повышение коагуляционного потенциала крови и угнетение системы фибринолиза в легочном и системном кровотоке, прогрессивное увеличение жидкости в интерсти-

ции легких к 21-м суткам постишемического периода [11]. В связи с этим представляется актуальным изучение адаптивных возможностей гемостаз-корректирующей функции легких, водного баланса и системы легочного сурфактанта в условиях фармакологического прекондиционирования, предшествующего ишемии головного мозга, в различные сроки постишемического периода.

Цель исследования: изучение влияния фармакологического прекондиционирования на динамику коагуляционного и фибринолитического потенциала крови в системном и легочном кровотоке, состояние сурфактанта, процессов перекисного окисления липидов и водного обмена в легких в постишемическом периоде повреждения головного мозга.

Задачи исследования: провести анализ эффективности фармакологического прекондиционирования с использованием аденозина в обеспечении негазообменных функций легких в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

## Материал и методы

*Протокол эксперимента.* Исследования выполнены на белых половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 200–220 г. Содержание, уход и работа с животными осуществляли в соответствии с рекомендациями локального комитета по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России и положениями приказа Минздрава России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Оперативные вмешательства проводили на фоне в/брюшинного введения золетила 100 (Virbac, Франция; 6 мг/кг), применяемого в качестве наркоза.

*Экспериментальные группы.* Ишемию головного мозга воспроизводили с использованием модели необратимой двухсторонней окклюзии общих сонных артерий (ОСА) Щербак Н. С., Галагудза М. М. (2011). Общие сонные артерии последовательно выделяли из мышечного каркаса, сосудисто-нервных пучков и далее перевязывали полипропиленовой нитью (n=12) [11]. Фармакологическое прекондиционирование (ФармПреК) осуществляли в/брюшинным введением аденозина (натрия аденозинтрифосфат, «Эллара», Россия), в дозе 750 мкмоль/кг за один час до окклюзии ОСА (n=23) [1]. Контрольные группы: интактные (n=11), ложнооперированные (n=20), животные с введением 0,9%-ного раствора натрия хлорида для инфузий (n=12) и в/брюшинным введением аденозина (n=8). Поскольку в группах достоверных отличий исследуемых параметров негазообменных функций легких не наблюдалось, в качестве основного контроля выступили ложнооперированные крысы. Степень неврологического дефицита у выживших животных определяли по шкале Stroke-index С. Р. McGraw (1977) в модификации И. В. Ганнушкиной (1996) через одни сутки и десять суток после двухсторонней окклюзии ОСА головного мозга, а также в условиях ФармПреК. Летальность вычисляли как процент погибших крыс к общему числу прооперированных животных. Наличие ишемического повреждения головного мозга подтверждали морфологически.

*Методы оценки гемостаза.* Забор венозной крови, притекающей к легким, и артериальной крови, оттекающей от них, осуществляли в вакутейнеры пункцией силиконизированной иглой правых и левых отделов сердца. Стандартными тестами (диагностикум НПО «Ренам», Москва), выполненными на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 Solar (Беларусь), в плазме крови определяли активированное частичное тромбо-

пластиновое время – АЧТВ (АЧТВ-тест) и протромбиновое время – ПВ (тромбопластин, диагем-П); оценивали время полного лизиса эуглобулиновой фракции по тесту XIIa-зависимый фибринолиз. Рассчитывали артериовенозный (а/в) коэффициент по каждому показателю.

*Методы исследования свободно-радикального окисления.* В гомогенате ткани легких определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) как вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) в реакции с тиобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва) и активность каталазы с перерасчетом на сухой остаток [11, 12].

*Методы исследования сурфактантной системы.* Из бронхо-альвеолярных смывов (БАС), полученных посредством трехкратного промывания легких изотоническим раствором натрия хлорида, экстрагировали липоидный фосфор и осуществляли минерализацию осадка. В составе сурфактанта определяли общую фракцию фосфолипидов (ФЛ) по уровню неорганического фосфора, содержание холестерина (Хол) оценивали энзиматическим колориметрическим методом (диагностикум Холестерин-11/21/31-Витал, СПб). Об интенсивности фосфолипазного гидролиза судили по активности фосфолипазы А<sub>2</sub>. Методом Вильгельми – Лэнгмюра определяли поверхностное натяжение БАС (ПН минимальное) в динамике сжатия и растяжения монослоя сурфактанта от 20% до 100% его площади с последующим расчетом индекса стабильности (ИС) альвеол по J. Clements, отражающего биофизические свойства сурфактанта легких [11, 12]. Гравиметрическим методом Gaag К. А. в модификации А. В. Бобрикова (1999) по содержанию гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (диагем-Т, «Ренам», Москва), с учетом массы сердца, влажных и высушенных легких рассчитывали кровенаполнение, содержание общей и экстравакулярной жидкости в легочной ткани.

Статистический анализ полученных результатов с уровнем значимости  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) на базе программного обеспечения Statistica 6.0, SPSS 20 for Windows. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Me; Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>).

## Результаты и их обсуждение

При проведении фармакологического прекондиционирования введением аденозина летальность животных в эксперименте понизилась до 30% в первые сутки относительно 37% при ишемии мозга ( $p < 0,05$ ), до 35% против 45% на десятые сутки постишемического периода ( $p < 0,01$ ). Неврологический дефицит в первые сутки ишемии мозга составил  $8,5 \pm 1,0$  балла, при ФармПреК –  $7,5 \pm 1,5$  балла, на 10-е сутки –  $7,0 \pm 1,5$  балла и  $6,5 \pm 1,0$  балла соответственно.

Исследование бронхоальвеолярных смывов в условиях ФармПреК показало, что в составе сурфактанта уровень фосфолипидов на первые сутки ( $177,55 (165,12–239,73)$ ) не отличался от значений контроля  $152,39 (146,90–193,26)$  мкмоль/г ( $p = 0,44$ ), но был ниже, чем при ишемии мозга,  $304,25 (277,55–329,80)$  мкмоль/г ( $p_1 < 0,05$ ), особенно в отдаленный период ишемии (10 суток)  $131,08 (125,57–138,75)$  мкмоль/г ( $p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,05$ ) (рис. 1). При этом активность фосфолипазы А<sub>2</sub> была высокой во всех группах экспериментальных животных и составила  $52,0 (40,88–66,60)$  Ед. при ишемии мозга ( $p < 0,01$ ),  $41,03 (40,00–63,14)$  Ед. при суточном ФармПреК ( $p < 0,01$ ),  $41,38 (38,25–42,15)$  Ед. при десятисуточ-

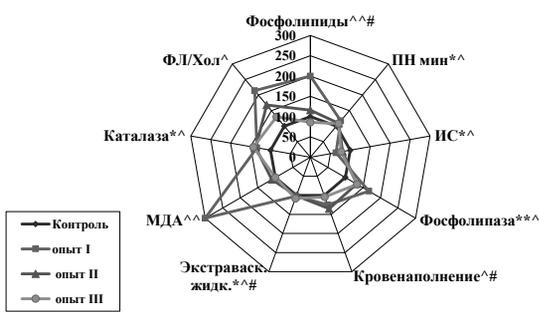


Рис. 1. Ишемия головного мозга. Фармакологическое прекондиционирование (10 суток). Показатели метаболической активности легких  
 Примечание: контроль – 100%; опыт I – ишемия мозга, опыт II – ФармПреК (1-е сутки), опыт III – ФармПреК (10 суток); \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  – статистическая значимость различий с контролем; ^  $p_1 \leq 0,05$ ; ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией; #  $p_2 < 0,05$ ; ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с ФармПреК (1-е сутки)

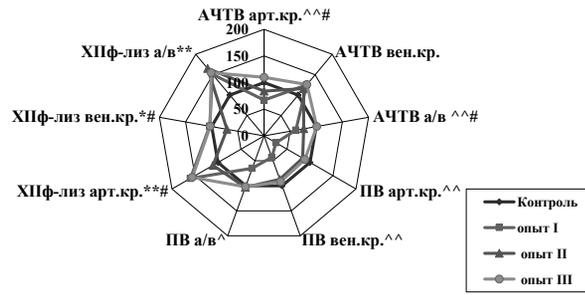


Рис. 2. Ишемия головного мозга. Фармакологическое прекондиционирование (10 суток). Показатели гемостаза и свободно-радикальных процессов в легких  
 Примечание: контроль – 100%; опыт I – ишемия мозга, опыт II – ФармПреК (1-е сутки), опыт III – ФармПреК (10 суток); \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  – статистическая значимость различий с контролем; ^  $p_1 \leq 0,05$ ; ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией; #  $p_2 < 0,05$ ; ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с ФармПреК (1-е сутки)

ном ФармПреК ( $p < 0,01$ ;  $p_1 < 0,05$ ) и 31,20 (27,40–36,50) Ед. в контроле. Дисбаланс фракционного состава липидов при ишемии мозга проявился увеличением коэффициента ФЛ/Хол в течение первых суток до 3,77 (2,33–4,06) с 2,24 (1,70–2,80) усл. ед. в контроле ( $p < 0,01$ ). Повышение величины минимального поверхностного натяжения 18,60 (17,60–18,80) относительно значений, полученных в контроле, – 17,40 (15,0–18,20) мН/м ( $p < 0,05$ ), сопровождалось снижением индекса стабильности альвеол с 0,7 (0,63–0,75) до 0,57 (0,56–0,60) усл. ед. ( $p < 0,01$ ) в опыте.

Вместе с тем проведение ФармПреК перед моделированием ишемии мозга способствовало оптимизации свойств выстилающего комплекса альвеол, что проявилось в виде уменьшения инертной фракции холестерина до 45,03 (42,87–45,79) при 61,83 (46,24–75,40) мкмоль/г в условиях ишемии ( $p_1 < 0,05$ ) и восстановления коэффициента ФЛ/Хол 2,93 (2,80–3,13) усл. ед. ( $p_1 < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) на десятые сутки постинфарктного периода, понижения минимального ПН до 18,40 (17,90–18,50) мН/м ( $p_1 < 0,05$ ) и повышения интегрального показателя поверхностной активности – индекса стабильности альвеол до 0,54 (0,52–0,56) усл. ед. ( $p_1 < 0,01$ ) относительно параметров при церебральной ишемии 19,60 (19,40–21,45) мН/м ( $p < 0,01$ ) и 0,45 (0,43–0,51) усл. ед. ( $p < 0,01$ ) соответственно (рис. 1). Увеличение ИС по сравнению с его величиной при ишемии мозга, вероятно, обусловлено позитивной динамикой снижения интенсивности ПОЛ в легочной ткани до уровня контроля (0,2 (0,12–0,28) мкмоль/г/сух. ост.) в условиях ФармПреК на первые 0,22 (0,11–0,37) и десятые 0,20 (0,18–0,23) мкмоль/г/сух. ост. сутки эксперимента ( $p > 0,05$ ). Сильные корреляционные связи между ПН мин и каталазой легочной ткани ( $r_s = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ), ИС альвеол и каталазой ( $r_s = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствуют об уменьшении деструктивного влияния свободных радикалов на легочную ткань на фоне повышения активности антиоксидантных ферментов. Так активность каталазы составила на первые 17,30 (15,74–18,12) и десятые 18,11 (16,95–18,55) мМ/мин/г/сух. ост. сутки ФармПреК при 16,15 (14,75–18,74) в условиях ишемии мозга ( $p_1 < 0,05$ ) и 12,66 (10,74–20,69) мМ/мин/г/сух. ост. в контроле ( $p < 0,05$ ). Позитивный эффект применения аденозина в виде уменьшения содержания лактата и МДА в структурах мозга с одновременным повышением активности

антиоксидантных ферментов установили в своих исследованиях Зарубина И. В. с соавт. (2016), Минакина Л. Н. с соавт. (2018), Новиков В. Е. с соавт. (2020), связывая один из протекторных эффектов ФармПреК со снижением интенсивности окислительного стресса вследствие уменьшения влияния симпатической нервной системы в условиях введения аденозина [1, 5, 13].

В водном балансе в условиях ФармПреК (одни сутки) сохранилось повышенное органное кровенаполнение до 9,96 (8,34–15,45)% ( $p < 0,05$ ), как и при ишемии мозга 9,30 (7,96–11,40)% ( $p < 0,01$ ), относительно контроля 7,40 (6,46–8,02)% без изменения содержания общей 116,67 (110,54–118,48)% и экстравааскулярной жидкости 103,57 (105,57–107,82)% в легких ( $p > 0,05$ ). Развитие гипергидратации легочной ткани определили на десятые сутки постинфарктного периода, преимущественно за счет накопления воды в экстравааскулярном секторе – 110,51 (105,08–115,73)% ( $p, p_1, p_2 < 0,05$ ) (рис. 1). Перераспределение жидкости в интерстиций могло быть обусловлено увеличением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в условиях высокой активности фосфолипазного гидролиза ( $p < 0,01$ ) и продукции простагландинов, что косвенно подтверждает корреляционная связь параметров фосфолипазы  $A_2$  и экстравааскулярной жидкости ( $r_s = 0,690$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения водного баланса и системы фибринолиза наблюдались в динамике ишемического повреждения мозга на десятые сутки эксперимента [11].

Учитывая, что свободные радикалы и интенсификация ПОЛ при ишемии мозга могли быть также фактором патогенеза дисфункции эндотелия и повышения коагуляционного потенциала крови, уменьшение их влияния на легочную ткань при ФармПреК оптимизировало гемостаз-корректирующую функцию легких (рис. 2).

Коагуляционный потенциал крови в условиях введения аденозина понизился как в системном, так и в легочном кровотоке, о чем свидетельствовало повышение значений АЧТВ артериальной крови до 23,60 (22,10–25,70) с против 19,0 (16,20–19,60) с при ишемии мозга в течение суток ( $p_1 < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), ПВ артериальной крови до 25,90 (16,75–28,05) с – 7,90 (6,90–8,05) с ( $p_1 < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), ПВ венозной крови до 16,60 (16,40–16,85) с – 8,20 (7,13–9,61) с ( $p_1 < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), артериовенозной разницы ( $p_1 < 0,05$ ) по каждому показателю спустя сутки после ишемии и дости-

жения ими уровня контроля на десятые сутки в условиях ФармПреК: АЧТВ составило 30,98 (29,20–32,59) с ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,05$ ) при 28,35 (25,03–32,25) с в контроле ( $p > 0,05$ ); ПВ артериальной крови – 27,48 (26,60–28,05) с ( $p_1 < 0,01$ ) при 30,80 (24,60–32,60) с в контроле ( $p > 0,05$ ) и ПВ венозной крови – 17,53 (16,95–21,05) с ( $p_1 < 0,01$ ) при 19,10 (17,0–21,50) с ( $p > 0,05$ ). Компенсаторная активность фибринолитической системы была наиболее эффективна в течение первых суток ФармПреК, о чем свидетельствовало укорочение времени лизиса эуглобулинов по тесту ХПА-зависимый фибринолиз артериальной до 10,60 (9,60–11,50) мин. ( $p_1 < 0,05$ ) и венозной крови до 9,80 (8,48–11,07) мин. ( $p_1 < 0,01$ ) относительно значений теста, полученных при ишемии головного мозга 15,27 (14,20–16,40) мин. ( $p < 0,01$ ) и 14,33 (13,30–14,50) мин. На десятые сутки постишемического периода отмечалось удлинение времени лизиса эуглобулинов в артериальной крови до 14,90 (13,85–15,25) мин. ( $p_2 < 0,05$ ), как и при ишемии головного мозга без ФармПреК – ( $p_1 > 0,05$ ) против 9,56 (8,92–9,79) мин. в контроле ( $p < 0,01$ ).

## Литература/References

1. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. От идеи С. П. Боткина о «Предвоздействии» до феномена preconditionирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14. № 1. С. 4–28. [Zarubina I. V., Shabanov P. D. From S. P. Botkin's idea of "pre-action" to the phenomenon of preconditioning. Prospects for the application of the phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2016; 14 (1): 4–28. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1414-28.]
2. Vinciguerra A., Cuomo O., Cepparulo P. et al. Models and methods for conditioning the ischemic brain. *J. Neurosci Methods*. 2018; 1 (310): 63–74. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.09.029.
3. Obrenovitch T. P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol. Rev*. 2008; 88 (1): 211–247. DOI: 10.1152/physrev.00039.2006.
4. Liu J., Gu Y., Guo M., Ji X. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2021; 27 (8): 869–882. DOI: 10.1111/cns.13642.
5. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Фармакологическое preconditionирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19. № 2. С. 36–49. [Novikov V. E., Levchenkova O. S., Pozhilova E. V. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi medicinskoj akademii*. 2020; 19 (2): 36–49. (In Russ.) DOI: 10.37903/vsgma. 2020:2.6.]
6. Иванов А. Н., Попыхова Э. Б., Терешкина Н. Е. и др. Вазомоторная функция эндотелия // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 4. С. 82–104. [Ivanov A. N., Popuyhova E. B., Tereshkina N. E. et al. Vasomotor function of the endothelium. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020; 51 (4): 82–104. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0301179820030066.]
7. Cohen M. V., Baines C. P., Downey J. M. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. *Annu Rev. Physiol*. 2000; 62: 79–109. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.79.
8. Ding Z. M., Wu B., Zhang W. Q. et al. Neuroprotective effects of ischemic preconditioning and postconditioning on global brain ischemia

## Заключение

Таким образом, протекторный эффект применения аденозина с целью фармакологического preconditionирования через сутки постишемического периода головного мозга проявился восстановлением коагуляционного и фибринолитического потенциала крови в системном и легочном кровотоке, динамикой оптимизации поверхностной активности и состава сурфактанта на фоне повышения антиоксидантной активности легочной ткани с одновременным понижением интенсивности процессов липопероксидации. Эффективность фармакологического preconditionирования снизилась на десятые сутки ишемии мозга, что проявилось в гипергидратации легочной ткани и дисрегуляционными нарушениями в системе гемостаза.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

in rats through the same effect on inhibition of apoptosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2012; 13 (5): 6089–6101. DOI: 10.3390/ijms13056089.

9. Levchenkova O. S., Novikov V. E., Abramova E. S., Feoktistova Z. A. Signal mechanism of the protective effect of combined preconditioning by amizole and moderate hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2018; 164 (3): 320–323. DOI: 10.1007/s10517-018-3981-5.

10. Чефранова Ж. Ю., Яценко Е. А., Лысых Е. А., Капустина З. А. Феномен preconditionирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга // Медицина. 2019. № 1. С. 109–122. [Chefranova Zh. Yu., Yatsenko E. A., Lysykh E. A., Kapustina Z. A. The phenomenon of preconditioning in aspects of ischemic brain damage. *Meditsina*. 2019; (1): 109–122. (In Russ.) DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-109-122.]

11. Лукина С. А., Трушников П. В., Тимофеева М. Р., Иванова Г. С. Гемостазконтролирующая активность и водный баланс легких в динамике экспериментальной ишемии мозга // Вестник СурГ У. Медицина. 2021. Т. 47. № 1. С. 80–86. [Lukina S. A., Trushnikova R. V., Timofeeva M. R., Ivanova G. S. Hemostasis-controlling activity and water balance of the lungs in the dynamics of experimental cerebral ischemia. *Vestnik SurG U. Meditsina*. 2021; 47 (1): 80–86. (In Russ.) DOI: 10.34822/2304-9448-2021-1-80-86.]

12. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Канунникова О. М. Метаболические функции легких при дисфункции стриатума и черной субстанции мозга // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. № 4. С. 129–135. [Lukina S. A., Timofeeva M. R., Kanunnikova O. M. Metabolic functions of the lungs in dysfunction of the striatum and the substantia nigra of the brain. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; (4): 129–135. (In Russ.)]

13. Минакина Л. Н., Гольдапель Э. Г., Усов Л. А. Влияние лигандов аденозиновых рецепторов и гипоксического preconditionирования на показатели основного обмена мозговой ткани в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 7. С. 54–58. [Minakina L. N., Gol'dapel' E. G., Usov L. A. The effect of adenosine receptor ligands and hypoxic preconditioning on the parameters of the basal metabolism of brain tissue in the experiment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018; 118 (7): 54–58. (In Russ.) DOI: 10.17116/ijnevro20181187154.]

## ОЦЕНКА ПОДГОТОВЛЕННОСТИ К ВЫПОЛНЕНИЮ КОМПЛЕКСА ГТО ДОШКОЛЬНИКАМИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

<sup>1</sup>Макоева Ф. К., <sup>2</sup>Грицинская В. Л., <sup>3</sup>Козырева Ф. У., <sup>4</sup>Туаева И. Ш.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург, Россия (190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 35), e-mail: fatima1510@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1)

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40)

Одной из актуальных проблем современной педиатрии, педагогики и возрастной физиологии является гетерохронность биологического созревания детей, что является фактором риска снижения физической работоспособности. Цель исследования: дать оценку физической подготовленности к выполнению «ВФСК ГТО» дошкольников с различными темпами биологического созревания. В детских образовательных организациях г. Санкт-Петербурга методом случайной выборки обследован 3261 ребенок в возрасте от 6,5 до 7,5 года. Проведены определение уровня биологического созревания («зубной возраст», коэффициент соматической зрелости, градация роста стоя возрастным нормативам «WHO Growth Reference, 2007») и оценка результатов испытаний «ВФСК ГТО» (бег на 30 метров, челночный бег, прыжок в длину с места и метание теннисного мяча в цель). Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 19.0. У большинства обследованных дошкольников (74,4% мальчиков и 68,3% девочек;  $p=0,0001$ ) биологический возраст соответствовал паспортному возрасту. У девочек чаще регистрировалась задержка биологического развития (19,5%), чем у мальчиков (11,8%;  $p=0,0000$ ); а ускоренное биологическое созревание – реже (12,2%), чем у сверстников мужского пола (13,8%). Лучше у дошкольников сформированы скоростные (бег на дистанцию 30 метров) и скоростно-силовые (прыжок в длину) качества физической подготовки. Хуже дети выполняют испытания «ВФСК ГТО», тестирующие развитие координации движений (челночный бег и метание мяча в цель). Дошкольники с соответствием биологического возраста паспортному были более успешными в выполнении всех испытаний. Дети с опережающими темпами биологического созревания лучше справлялись с бегом на дистанцию, прыжком и челночным бегом, а воспитанники с задержкой биологического развития – с попаданием мяча в цель. Полученные нами данные подтверждают мнение других авторов о необходимости при формировании физкультурных групп, спортивном отборе в большей степени ориентироваться на уровень биологической зрелости детей.

Ключевые слова: дети, дошкольники, биологическое созревание, физическая подготовленность, комплекс ГТО.

## ASSESSMENT OF PHYSICAL READINESS OF PRESCHOOL CHILDREN WITH DIFFERENT BIOLOGICAL MATURATION LEVEL FOR “READY FOR LABOUR AND DEFENSE” SPORTS ROUTINE

<sup>1</sup>Makoeva F. K., <sup>2</sup>Gritsinskaya V. L., <sup>3</sup>Kozyreva F. U., <sup>4</sup>Tuaeva I. Sh.

<sup>1</sup>National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P. F. Lesgaft, Saint-Petersburg, Russia (190121, Saint Petersburg, Dekabristov St., 35), e-mail: fatima1510@yandex.ru

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia (194100, Saint-Petersburg, Litovskaya St., 2)

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia (117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1)

<sup>4</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia (362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya St., 40)

Developmental heterochrony is one of the urgent problems in current pediatrics, pedagogy and developmental physiology as it is associated with decreased physical performance. The study aims to assess physical readiness of preschool children with different biological maturation level to perform All-Russian Sports Routine “Ready for Labour and Defense”. In children's educational organizations of St. Petersburg, 3,261 children aged 6.5 to 7.5 years were examined using a random sampling method. The level of biological maturation was determined (dental age, somatic maturity, length/height for age according to WHO Child Growth Standards, 2007), and the results of “Ready for Labour and Defense” sports routine (30-meter run, shuttle run, standing long jump, and throwing a tennis ball onto a target) were assessed. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0. In the majority of the examined preschoolers (74.4% boys and 68.3% girls;  $p=0.0001$ ), the biological age and the chronological age are the same. The girls are more likely to delay in biological maturation (19.5%) than boys (11.8%;  $p=0.0000$ ); while accelerated biological maturation is less common in girls (12.2%) than in boys (13.8%). Preschoolers have better developed speed (running at a distance of 30 meters) and speed-strength (long jump performance) qualities. Children show worse

**results for motor coordination tests (shuttle running and throwing a ball onto a target). Preschoolers whose biological and chronological age are the same, are more successful in completing all the tests. Children with accelerated maturation coped better with distance running, jumping and shuttle running, while children with delayed biological maturation were better at throwing a ball onto a target. The data obtained confirm the opinion that it is necessary to consider children's biological maturity when grouping children for physical training and competition.**

Keywords: children, preschoolers, biological maturation, physical fitness, "Ready for Labour and Defense" sports routine.

## Введение

Результаты исследований, проведенные в последние годы, показывают снижение уровня физического развития, физической работоспособности и увеличение гетерохронности биологического созревания подрастающего поколения [1–3]. Не теряет актуальности проблема несоответствия между паспортным возрастом и уровнем биологического созревания у детей накануне начала систематического обучения в школе. На возрастной период от 5 до 7–8 лет приходится ускорение роста тела в длину, называемое «полуростовой скачок», физиологические последствия которого заключаются в увеличении функциональной надежности и работоспособности организма ребёнка; появлении возможности продолжительной работы в равномерном темпе [4]. Биологическая проблема гетерохронности развития имеет и социальный аспект, обусловленный снижением уровня работоспособности и адаптационных резервов, создающих предпосылки школьной дезадаптации [5, 6].

Важной задачей является преемственность разнообразных подходов физического воспитания в дошкольных учреждениях и в школах. В последние годы в нашей стране активно внедряется в физическую подготовку детей Всероссийский физкультурно-спортивный комплекс «Готов к труду и обороне» («ВФСК ГТО»)¹. Выполнение нормативов «ВФСК ГТО» дошкольниками также обеспечивает унифицированность оценки уровня их физической подготовки [7, 8].

Цель исследования: дать оценку физической подготовленности к выполнению «ВФСК ГТО» дошкольников с различными темпами биологического созревания.

## Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование проведено с участием 3261 ребенка в возрасте от 6,5 до 7,5 года (1732 мальчика и 1529 девочек). Исследование проводилось на базе детских образовательных организаций (ДОО) г. Санкт-Петербурга после подписания законными представителями детей информированного согласия. Исследование включало оценку уровня биологического развития (БР) и физической подготовки.

Биологический возраст определяли по совокупности показателей: состоянию сменного прикуса, соотношению роста стоя и коэффициента соматической зрелости нормативам возрастнo-половой шкалы. Оценку роста стоя проводили по показателю HAZ (Height-for-Age Z-score) – величине отклонения роста ребенка от медианы для возраста по «WHO Growth Reference 2007» [9]. Выделяли соответствие роста паспортному возрасту ребенка (z-score от –1 до +1); рост выше среднего (z-score более +1,1) и ниже среднего (z-score менее –1,1). Одонтологический статус оценивали на основе подсчета числа постоянных зубов и последовательности их прорезывания. Коэффициент соматической зрелости вычисляли по формуле: [окружность головы (см) / рост

стоя (см)] × 100 [10]. Обследованные дети были поделены на группы:

1. Совпадение биологического и паспортного возрастов – среднее биологическое развитие (СБР), медианты;

2. Биологический возраст меньше паспортного – задержка биологического развития (ЗБР), ретарданты;

3. Биологический возраст превышает паспортный – ускоренное биологическое развитие (УБР), акселераты.

Для характеристики уровня физической подготовки использовали тестовые задания I ступени «ВФСК ГТО» (для детей в возрасте от 6 до 8 лет). С учетом возрастной физиологии мы выбрали следующие испытания: бег на 30 м (с), челночный бег 3×10 м (с); прыжок в длину с места толчком двумя ногами (см) и метание теннисного мяча в цель (количество попаданий с дистанции 5 м). По результатам для каждого испытания определяли категории: «золото», «серебро», «бронза» и «незачет» (в случае когда дошкольники не смогли выполнить упражнение).

Показатели обследования воспитанников ДОО заносились в единую обезличенную базу данных на платформе электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 19.0. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде процентных долей (Р) и границ 95% доверительного интервала (95%ДИ / 95 СІ%). Статистическую значимость различия показателей определяли с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона (с поправкой Йейтса). Достоверность различий между группами устанавливали при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

У большинства обследованных дошкольников биологический возраст соответствовал паспортному возрасту; у мальчиков (74,4 [73,5–75,3]%) чаще, чем у девочек (68,3 [67,1–69,5]%;  $p=0,0001$ ). В группе девочек детей с задержкой биологического созревания (19,5 [18,6–20,4]%) больше, чем среди мальчиков (11,8 [11,1–12,6]%;  $p=0,0000$ ). Мальчиков с ускоренным биологическим созреванием (13,8 [13,1–14,6]%) больше, чем девочек (12,2 [11,4–13,0]%), но разница показателей не имеет статистически значимой разницы. Таким образом, ¼ часть мальчиков и ½ девочек имеют десинхронизированное развитие. Если детей-ретардантов большинство авторов относят к «группе риска» по снижению физической выносливости и срыву адаптационных процессов, то детей-акселератов чаще, особенно в спортивной среде, рассматривают как перспективных в плане достижения высоких результатов. Однако анализ функциональных показателей и уровня физической работоспособности не подтверждает преимуществ детей-акселератов [11].

По мнению авторов, некоторые испытания «ВФСК ГТО» для дошкольников являются сложными вследствие их неготовности к выполнению точных движений в предельно короткое время, быстрому решению двигательных задач в различных ситуациях и сниженной выносливости к продолжительным физическим нагрузкам [4]. Однако опубликованные данные демон-

¹ Приказ Минспорта России от 22.02.2023 № 117 «Об утверждении государственных требований Всероссийского физкультурно-спортивного комплекса "Готов к труду и обороне" (ГТО)» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.03.2023 № 72751)

стрируют высокий уровень подготовки воспитанников ДОО к выполнению нормативов бега на 30 метров [12]. В нашем исследовании с преодолением дистанции в установленное время справилось большинство детей, продемонстрировав хорошие скоростные качества физической подготовки; данные приведены в таблице 1. В группе мальчиков с нормативами «золотого» значка дети со СБР справлялись чаще, чем с ЗБР ( $p=0,0000$ ) и УБР ( $p=0,0000$ ); девочки-акселераты были более успешными, чем сверстницы со СБР и ЗБР ( $p=0,002$ ). Девочки со СБР «серебряный» значок получали чаще

( $p=0,0000$ ), чем мальчики-медианты; при других темпах биологического созревания статистически значимой разницы показателей не выявлено. «Бронзовый» значок в группе девочек чаще получали воспитанницы со ЗБР ( $p=0,007$ ) по сравнению со сверстницами со СБР; разница иных межгрупповых показателей статистически не значима. Мальчиков, не уложившихся в нормативы бега на дистанцию, со всеми видами биологического развития больше, чем девочек, однако статистически подтвержденная разница показателей только у детей со СБР ( $p=0,05$ ).

Таблица 1

Результаты бега на 30 метров (% [95% ДИ])

Пол	Группы по уровню БР	Показатели ГТО			
		золото	серебро	бронза	незачет
Мальчики	ЗБР (n=204)	76,2 [73,1–79,3]	3,2 [1,9–4,5]	7,6 [5,7–9,5]	13,0 [10,6–15,4]
	СБР (n=1288)	80,7 [79,6–81,8]	3,2 [2,7–3,6]	7,1 [6,5–7,7]	9,0 [8,2–9,8]
	УБР (n=240)	72,8 [69,8–75,7]	2,8 [1,7–3,9]	10,9 [8,8–13,0]	13,5 [11,2–15,8]
Девочки	ЗБР (n=298)	78,0 [75,5–80,4]	5,3 [4,0–6,6]	9,2 [7,5–10,9]	7,5 [5,9–9,1]
	СБР (n=1044)	80,7 [79,5–81,9]	7,7 [6,9–8,5]	5,0 [4,3–5,7]	6,6 [5,8–7,4]
	УБР (n=187)	82,4 [79,6–85,2]	3,4 [2,1–4,8]	6,2 [4,4–7,9]	8,0 [6,1–9,9]
Примечание		$P_{1-2}; P_{2-3}=0,0000$ $P_{3-6}=0,002$	$P_{2-5}=0,0000$	$P_{4-5}=0,007$	$P_{2-5}=0,05$

Выполнение прыжка в длину с места толчком двумя ногами демонстрирует развитие скоростно-силовых способностей; успешность выполнения упражнения участниками исследования представлена в таблице 2. Нормативы «золотого» значка чаще выполняли девочки, чем мальчики, но разница показателей имеет статистическую значимость только у детей-медиантов ( $p=0,0000$ ). Внутри гендерных групп как у мальчиков, так и у девочек хуже результаты у дошкольников с ЗБР, причем разница показателей во всех случаях статистически значима ( $p=0,03÷0,0003$ ). «Серебряный» значок чаще полу-

чали мальчики, чем девочки; разница показателей также статистически значима только у детей со СБР ( $p=0,008$ ). Воспитанники с ЗБР получали «серебро» чаще, чем сверстники со СБР и УБР в обеих гендерных группах, разница показателей имеет статистическую значимость ( $p=0,05÷0,0005$ ). Не выявлено межгрупповой разницы в частоте получения «бронзового» значка. Среди не выполнивших результативный прыжок мальчиков было больше, чем девочек, но различие показателей имеют статистическую значимость только у воспитанников со СБР ( $p=0,0005$ ).

Таблица 2

Результаты прыжка в длину с места (% [95% ДИ])

Пол	Группы по уровню БР	Показатели ГТО			
		золото	серебро	бронза	незачет
Мальчики	ЗБР (n=204)	50,0 [46,5–53,4]	38,7 [35,3–42,1]	6,4 [4,7–8,1]	4,9 [3,4–6,4]
	СБР (n=1288)	58,2 [56,8–59,6]	31,6 [30,3–32,9]	5,2 [4,6–5,8]	5,0 [4,5–5,6]
	УБР (n=240)	60,4 [57,1–63,5]	30,0 [27,1–32,9]	5,4 [4,1–6,8]	4,2 [2,9–5,5]
Девочки	ЗБР (n=298)	55,4 [52,6–58,3]	36,9 [34,1–39,7]	5,4 [4,1–6,7]	2,3 [1,4–3,2]
	СБР (n=1044)	66,8 [65,4–68,3]	26,6 [25,2–28,0]	4,4 [3,8–5,1]	2,2 [1,8–2,6]
	УБР (n=187)	67,0 [63,6–70,4]	25,9 [22,7–29,1]	4,9 [3,3–6,5]	2,2 [1,1–3,2]
Примечание		$P_{1-2}; P_{1-3}=0,03$ $P_{4-5}=0,0003$ $P_{4-6}=0,01$ $P_{2-5}=0,0000$	$P_{1-2}=0,04$ ; $P_{1-3}=0,05$ $P_{4-5}=0,0005$ $P_{4-6}=0,01$ $P_{2-5}=0,008$		$P_{2-5}=0,0005$

Для оценки координационных возможностей физической подготовки применяли бросок теннисного мяча в цель и челночный бег. Результаты попадания в цель мячом, соответствующие «золотому» значку, девочки показывали чаще, чем мальчики ( $p=0,0008÷0,0000$ ); зависимость успешности выполнения испытания от уровня БР не выявлено; данные приведены в таблице 3. «Серебряные» и «бронзовые» значки чаще получали мальчики, чем девочки, но статистически значимая разница показателей выявлена только у детей со СБР ( $p=0,007÷0,0000$ ). Среди не справившихся с испытанием преобладали мальчики, причем

разница показателей у детей всех групп имеет статистическую значимость ( $p=0,05÷0,0000$ ).

Самым сложным испытанием на физическую подготовленность был челночный бег; данные продемонстрированы в таблице 4. Не справились с заданием более 1/3 воспитанников ДОО. Менее успешными были дети-ретарданты, но статистически значимая разница показателей выявлена только у мальчиков по сравнению со сверстниками со СБР ( $p=0,004$ ). С нормативами «золотого» значка лучше справились девочки, чем мальчики ( $p=0,0002÷0,0000$ ); дети со СБР лучше, чем сверстники с замедленным и ускоренным биологическим

созреванием, но разница показателей статистически значима только у мальчиков ( $p=0,03 \div 0,02$ ). «Серебряные» и «бронзовые» значки чаще получали мальчики, чем

девочки, статистически значимая разница показателей выявлена у детей со всеми уровнями БР ( $p=0,02 \div 0,0000$ ).

Таблица 3

Результаты броска мяча в цель (% [95% ДИ])

Пол	Группы по уровню БР	Показатели ГТО			
		золото	серебро	бронза	незачет
Мальчики	ЗБР (n=204)	45,2 [41,7–48,7]	23,3 [20,3–26,3]	16,2 [13,6–18,8]	15,3 [12,8–17,9]
	СБР (n=1288)	41,8 [40,4–43,2]	27,2 [26,0–28,4]	17,0 [15,9–18,1]	14,0 [13,1–14,9]
	УБР (n=240)	40,2 [37,1–43,3]	28,4 [25,5–31,3]	17,6 [15,2–20,0]	13,8 [11,6–15,9]
Девочки	ЗБР (n=298)	60,6 [57,8–63,4]	16,8 [14,6–19,0]	15,4 [13,2–17,6]	7,2 [5,7–8,6]
	СБР (n=1044)	63,7 [62,2–65,2]	17,2 [16,0–18,4]	13,0 [11,9–13,8]	6,1 [5,4–6,8]
	УБР (n=187)	59,1 [55,4–62,7]	21,0 [18,1–23,9]	12,1 [9,7–14,5]	7,8 [5,9–9,7]
Примечание		$P_{1-4}=0,0008$ $P_{2-5}=0,0000$ $P_{3-6}=0,0001$	$P_{2-5}=0,0000$	$P_{2-5}=0,007$	$P_{1-4}=0,004$ $P_{2-5}=0,0000$ $P_{3-6}=0,05$

Таблица 4

Результаты челночного бега (% [95% ДИ])

Пол	Группы по уровню БР	Показатели ГТО			
		золото	серебро	бронза	незачет
Мальчики	ЗБР (n=204)	24,4 [21,1–27,7]	20,2 [17,1–23,3]	10,1 [7,7–12,4]	45,3 [41,5–49,1]
	СБР (n=1288)	31,4 [30,0–32,8]	24,5 [23,2–25,8]	10,3 [9,4–11,2]	33,8 [8,2–9,8]
	УБР (n=240)	27,4 [24,4–30,4]	24,2 [21,4–27,0]	9,6 [8,8–13,0]	38,8 [35,5–42,1]
Девочки	ЗБР (n=298)	44,6 [41,7–47,5]	11,1 [9,3–12,9]	4,7 [3,5–5,9]	39,6 [36,8–42,4]
	СБР (n=1044)	51,7 [50,2–53,2]	13,2 [12,3–14,1]	4,2 [3,6–4,8]	30,9 [28,7–33,1]
	УБР (n=187)	44,9 [41,3–48,5]	13,9 [11,4–16,3]	3,2 [1,9–4,5]	38,0 [34,5–41,5]
Примечание		$P_{1-2}=0,02$ ; $P_{4-5}=0,03$ $P_{1-4}; P_{2-5}=0,0000$ $P_{3-6}=0,0002$	$P_{1-4}=0,007$ $P_{2-5}=0,0000$ $P_{3-6}=0,009$	$P_{1-4}=0,02$ $P_{2-5}=0,0000$ $P_{3-6}=0,01$	$P_{1-2}=0,004$

### Заключение

Необходимым условием сохранения здоровья и развития детей является моторная активность, которая оказывает положительное влияние не только на физические, но и на когнитивные способности ребенка [5]. В связи с этим частью здоровьесберегающего подхода в образовательном процессе должно быть планирование комплексных педагогических мероприятий на основе систематического мониторинга физического состояния и двигательной подготовленности детей [7]. Однако при обследовании учащихся начальных классов общеобразовательных школ удовлетворительная физическая подготовленность выявлена лишь у 59% мальчиков и у 65% девочек [11]. Для обеспечения преемственности и оптимизации физической подготовки в нашей стране активно внедряется «ВФСК ГТО». Испытания I ступени «ВФСК ГТО» предусмотрены для возрастной группы от 6 до 8 лет, однако в ряде исследований показано, что часть заданий представляет для дошкольников значительные трудности, и рекомендуется выполнять их только в рамках школьной программы [12–14].

Известно, что биологический возраст в большей степени, чем паспортный, отражает онтогенетическую зрелость ребенка, его физическую выносливость и ра-

ботоспособность. Принимая во внимание данное обстоятельство, специалистам по физической культуре для объективной оценки потенциальных физических возможностей необходимо учитывать биологическую зрелость ребенка [15]. Так, в последние годы в ряде стран практикуется формирование спортивных команд не по паспортному, а по биологическому возрасту; данное направление получило название био-бэндинг (от англ. Bio-banding) [16].

Учитывая выявленные нами различия в успешности прохождения физических тестов детьми с различным уровнем биологического созревания, мы предлагаем рассмотреть возможность при формировании физкультурных групп, отборе на спортивные соревнования и допуске на сдачу норм «ГТО» ориентироваться на ведущий признак – биологический возраст ребенка. Кроме этого такой подход предоставит возможность актуализировать программы физической подготовки в ДОО.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Никитюк Д.Б., Попов В.И., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Левушкин С.П. и др. Нормативы для оценки физического развития детей и подростков Российской Федерации. Часть 2. Москва, 2023. [Nikityuk D.B., Popov V.I., Skoblina N.A.,

Milushkina O.Yu., Levushkin S.P., Zhukov O.F. et al. Standards for assessing the physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Part 2. Moscow; 2023. (In Russ.)]

2. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора ВОЗ // ЗНиСО. 2018. № 2 (299). С. 16–19. [Gritskinskaya V.L. Assessment of the physical development of school-age boys in St. Petersburg using an anthropometric calculator WHO. *ZNiSO*. 2018; 2–299: 16–19. (In Russ.)]
3. Сонькин В.Д., Васильева Р.М., Орлова Н.И., Пронина Т.С. Результаты популяционного мониторинга физического состояния детей 6–7 лет в регионах Российской Федерации. Сообщение 2. Моторное развитие // Новые исследования. 2020. № 1 (61). С. 46–56. [Son'kin V.D., Vasil'eva R.M., Orlova N.I., Pronina T.S. Results of population monitoring of the physical condition of children aged 6–7 years in the regions of the Russian Federation. *Message 2. Motor development. Novye issledovaniya*. 2020; 1 (61): 46–56. (In Russ.)]
4. Айзман Р.И., Лысова Н.Ф., Завьялова Я.Л. Возрастная анатомия, физиология и гигиена. Москва: Изд-во «КноРус»; 2023. [Aizman R.I., Lysova N.F., Zavyalova Ya.L. *Vozrastnaya anatomiya, fiziologiya i gigiena*. Moscow: KnoRus; 2023. (In Russ.)]
5. Козлов А.К. Исследование физического развития, уровня биологического созревания и физической работоспособности здоровых детей в возрасте 4–7 лет, посещающих детский сад // Children's Medicine of the North-West. 2023. № 11 (S2). С. 9. [Kozlov A.K. Study of physical development, level of biological maturation and physical performance of healthy children aged 4–7 years attending kindergarten. *Children's Medicine of the North-West*. 2023; 11 (S2): 9. (In Russ.)]
6. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуальнотипологические закономерности роста и развития детей. Красноярск, 2005. [Gritskinskaya V.L., Galaktionova M.Yu. *Individualnootipologicheskie zakonomernosti rosta i razvitiya detei*. Krasnoyarsk; 2005. (In Russ.)]
7. Пискова Д.М., Копылова О.Н. Разработка системы адаптации первоклассников к новым условиям обучения средствами физической культуры // Интернет-журнал «Мир науки». 2018. № 2. Т. 6. С. 1–8. [Piskova D.M., Kopilova O.N. Development of a system of adaptation of first-graders to new learning conditions by means of physical culture. *World of Science. Pedagogy and psychology*, [online]. 2018; 2 (6): 1–8. (In Russ.)] Доступно по: mir-nauki.com/PDF/42PDMN218.pdf. Ссылка активна на 04.07.2024.
8. Шкурин О.М. Организация выполнения нормативов ГТО в дошкольном образовательном учреждении // Наука и образование: новое время. 2020. № 3 (21). С. 40–44. [Shkurina O.M. Organization of implementation of GTO standards in a preschool educational institution. *Science and Education: New Times*. 2020; 3–21: 40–44. (In Russ.)]
9. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85: 660–667.
10. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Килина О.Ю. Методы и методика оценки роста и развития детей. Учебное пособие. Абакан, 2017. [Gladkaya V.S., Gritskinskaya V.L., Galaktionova M.Yu., Kilina O.Yu. *Metody i metodika otsenki rosta i razvitiya detei*. Textbook. Abakan; 2017. (In Russ.)]
11. Емельянова Е.Ю., Горская И.Ю., Баймакова Л.Г. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей волейболистов 7–8 лет с разными темпами биологического созревания // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2020. № 7 (185). С. 114–119. [Emelyanova E.Yu., Gorskaya I.Yu., Baimakova L.G. Comparative analysis of morphofunctional indicators of volley ballers ages 7–8 year old with different rates of biological maturation. *Uchenyye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2020; 7 (185): 114–119. (In Russ.)] DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.7.p114-119.
12. Петрук Е.Н. Доступность тестов и соразмерность нормативов I ступени комплекса ГТО уровню физической подготовленности детей 6–8 лет // Вестник спортивной науки. 2022. № 2. С. 43–49. [Petruk E.N. Accessibility of tests and proportionality of the standards of the I stage of the GTO complex to the level of physical fitness of children 6–8 years old. *Vestnik sportivnoi nauki*. 2022; 2: 43–49. (In Russ.)]
13. Черкасов В.В., Черкасова И.И., Савиных Е.А. Комплексное развитие двигательных навыков и физических способностей у детей 6–7 лет в условиях дошкольной образовательной организации // Вестник Томского государственного университета. 2023. № 488. С. 71–81. [Cherkasov V.V., Cherkasova I.I., Savinykh E.A. Comprehensive development of motor skills and physical abilities in 6- and 7-year-old children in a preschool educational institution. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2023; 488: 71–81. (In Russ.)] DOI: 10.17223/15617793/488/7.
14. Козлова С.Ю. Комплексный подход к процессу по физическому воспитанию и подготовки к сдаче норм ВФСК ГТО обучающихся дошкольного и начального общего образования // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2020. № 6 (184). С. 151–156. [Kozlova S.Yu. Integrated approach to the process of physical education and training to deliver the standards of all-Russian physical culture and sports complex «Reade for Labor and Defense» of learners of preschool and elementary general education. *Uchenyye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2020; 6 (184): 151–156. (In Russ.)] DOI:10.34835/issn.2308-1961.2020.6.p151-157.
15. Баранаев Ю.А. Уровень физического развития и подготовленности детей с различными темпами биологического созревания // Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт. 2022. № 5. С. 68–75. [Baranaev Yu.A. Level of physical development and preparedness of children with different rates of biological maturation. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kul'tura. Sport*. 2022; 5: 68–75. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2305-8404-2022-5-68-75.
16. Romann M., Lüdin D., Born D.P. Bio-banding in junior soccer players: a pilot study. *BMC research notes*. 2020; (13): 240.

УДК 612.13-053.8;612.821.3

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-55-60

## КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТРЕВОЖНОСТИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Спицин А.П., Резцов О.В., Князев И.С.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

Критическими факторами в образовательной среде считаются нагрузки на сердечно-сосудистую систему обучающихся, подготовка и сдача экзаменов. Реакции на стрессовую нагрузку индивидуальны, определяются, в частности, и состоянием сердечно-сосудистой системы организма в период интенсивной когниции. Цель исследования: найти корреляции между уровнем реактивной тревожности (РТ), личностной тревожности (ЛТ) и показателями ВСР (вариабельности сердечного ритма) у студентов в период подготовки и сдачи экзаменов. Материал и методы: обследовали 90 студентов-медиков. Изучали особенности корреляционных связей ВСР с уровнем тревожности для выявления ранних критериев автономного дисбаланса. Все измерения и исследования проведены в отдельной специально оборудованной комнате одновременно, по завершении которых студент сразу направлялся в экзаменационную комнату. Результаты исследования: найдены взаимосвязи между уровнем тревожности и показателями ВСР. Корреляционные связи с показателями ВСР при личностной тревожности не выявлены. Значимые корреляционные связи показателей гемодинамики с реактивной тревожностью выявляются при умеренном уровне РТ. При высоком уровне РТ

прослеживается положительная связь ее уровня с % LF ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) и с LF ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), но при этом связей RT с HF нет, что указывает на доминирующую роль симпатической части периферического отдела автономной нервной системы в регуляции гемодинамики. Заключение: проведенное скрининговое исследование выявило значимое влияние экзаменов на показатели сердечно-сосудистой системы у студентов первых курсов. Тревожность приводит к изменениям вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: тревожность, вариабельность сердечного ритма, корреляции.

## CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF ANXIETY AND HEART RATE VARIABILITY IN STUDENTS WITH INTENSIVE COGNITIVE ACTIVITY

*Spitsin A. P., Reztsov O. V., Knyazhev I. S.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf23@kirovgma.ru

The stress on the cardiovascular system of students, preparation and passing exams are considered critical factors in the educational environment. Reactions to stress are individual, and are determined, in particular, by the state of the body's cardiovascular system during the period of intense cognition. The aim of the study was to find correlations between the level of reactive anxiety, personal anxiety and HRV (heart rate variability) in students during the preparation and passing of exams. Material and methods: 90 medical students were examined. The features of HRV correlations with anxiety levels were studied to identify early criteria for autonomous imbalance. All measurements and studies were carried out in a separate specially equipped room at the same time, upon completion of which the student immediately went to the examination room. The results of the study: correlations between the level of anxiety and HRV indicators have been found. Correlations with HRV indicators in personal anxiety have not been identified. Significant correlations of hemodynamic parameters with reactive anxiety are revealed with moderate RT levels. With a high level of RT, there is a positive relationship between its level and %LF ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) and LF ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), but there is no connection between RT and HF, which indicates the dominant role of the sympathetic part of the peripheral part of the autonomic nervous system in the regulation of hemodynamics. Conclusion: the conducted screening study revealed a significant impact of exams on the cardiovascular system in first-year students. Anxiety leads to changes in heart rate variability.

Keywords: anxiety, heart rate variability, correlations.

### Введение

Важная роль в сохранении адаптационного потенциала организма человека принадлежит сердечно-сосудистой системе (ССС). От нее зависит функциональный резерв адаптации организма. При обучении студента в медицинском вузе во всех странах мира предъявляются повышенные требования [1]. Особое, более интенсивное обучение в медицинском вузе происходит в сессию, когда на студента воздействуют негативные «специфические» факторы: это и большой объем нового, постоянный, требующий высокого интеллектуального напряжения репертуар изученного материала, практическая работа с трупным материалом и др. Определенное количество студентов-медиков находится в состоянии высокой тревожности. Доказано, что отрицательно влияет на медицинских работников высокая личностная тревожность. Здоровье современных студентов характеризуется негативными тенденциями [2–4]. Возрастание интереса к изучению тревожности обусловлено ростом во всем мире тревожных состояний, которые могут приводить к психосоматическим расстройствам и сердечно-сосудистым заболеваниям [5]. Увеличению тревожных состояний также способствуют и негативные факторы, в том числе связанные с учебным процессом в разные возрастные периоды, и особенно во время сдачи экзаменов [6, 7]. Данные научных исследований показывают настоятельную необходимость продолжения исследований связи между тревожностью и возможным развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего, с целью их профилактики [8]. В последнее десятилетие для оценки состояния сердечно-сосудистой системы широко используют метод вариационной пульсометрии. Вариабельность сердечного ритма отражает

не только работу сердечно-сосудистой системы, но и механизмы регуляции организма в целом [9]. Выдвинуто предположение, что у студентов при сдаче экзаменов можно найти связь между уровнем тревожности и показателями вариабельности сердечного ритма [10].

Цель: найти корреляции между уровнем тревожности (реактивной и личностной) и показателями ВСП у студентов в период подготовки и сдачи экзаменов.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие студенты добровольцы. Возраст студентов ( $n=90$ ) в среднем  $20,0\pm 0,2$  года. Исследования проведены в отдельной специально оборудованной комнате кафедры анатомии Кировского государственного медицинского университета. Студенты были ознакомлены с результатами исследования. Использованы методики для массовых обследований. Сама процедура эксперимента по сбору данных напоминала диспансерный осмотр. Все измерения и исследования проведены в отдельной специально оборудованной комнате одновременно, по завершении которых студент сразу направлялся в экзаменационную комнату. Исследования проводила специально подготовленная бригада студентов. Они были обучены методике регистрации антропометрических данных, правилам измерения и регистрации артериального давления (АД), методике регистрации ритмограммы на аппарате «ВНС-Микро». Первичные данные вносились в специально разработанный нами бланк исследования (рис. 1).

Предварительно до экзамена были проведены тренинги по проведению эксперимента. Это позволило минимизировать время для регистрации данных и снять дополнительную стрессовую нагрузку.

№ протокола _____		Протокол первичного исследования		
Дата и время	« _____ » 2024 г.		Время:	
Этап сдачи экзамена	<input type="checkbox"/> практика		<input type="checkbox"/> собеседование	
Фамилия				
Имя				
Отчество				
Пол	<input type="checkbox"/> мужской		<input type="checkbox"/> женский	
Возраст			Д.р.: « _____ » _____ г.	
Контакты	Тел.:		e-mail:	
Группа				
Антропометрический блок	Длина тела см _____	Масса тела кг _____	ИМТ _____	Динамометрия Л _____ П _____
<b>Функциональный блок</b>				
Тест Спилберга	Ситуативная трев-ть:		Личностная трев-ть:	
Пульсоксиметрия	SpO <sub>2</sub> :		ЧСС:	
Артериальное давление	САД:	ДАД:	ЧСС:	
Вариабельность СР	Показатели временного анализа: R-R min _____, R-R max _____, RRNN _____, SDNN _____, RMSSD _____, pNN50 _____, CV _____. Показатели спектрального анализа: TP _____, VLF _____, LF _____, HF _____, LF norm _____, HF norm _____, LF/HF _____, %VLF _____, %LF _____, %HF _____.			

Рис. 1. Индивидуальный бланк для внесения первичных данных обследования

Тесты, которые применялись в работе, доказали их высокий уровень информативной значимости и достоверности [11]. Уровень тревожности определяли по методике Ч. Д. Спилберга и Ю. Л. Ханина [12]. Повышение уровня тревожности может приводить к психоэмоциональному напряжению и активации автономной нервной системы. Шкала личностной тревожности (ЛТ): до 30 баллов – низкий уровень; 31–44 – средний; от 45 баллов и выше – высокий уровень тревожности. Измерение АД проводили автоматическим аппаратом OMRON i-Q142. Критерии установления границ нормального артериального давления базировались на клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года [13]. Регистрация ЭКГ и ритмограммы проводилась аппаратом «ВНС-Микро» на коротких, 5-минутных промежутках в положении пациента лежа на спине, при спокойном дыхании и отсутствии воздействия внешних раздражителей. При автоматической регистрации показателей ВРС оценивали временные и спектральные показатели:

1) SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых кардиоинтервалов;

2) RMSSD (мс) – среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов;

3) pNN50 (%) – доля последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа интервалов. В настоящее время одним из основных способов изучения и количественной оценки системы нейрогуморальной регуляции является спектральный анализ ВРС [14, 15]. В норме в спектре ритма сердца здорового человека выделяют три основных спектральных составляющие:

а) высокочастотные колебания (HF – high frequency) частотой 0,15–0,40 Гц, их мощность преимущественно определяется ритмом дыхания и отражает парасимпатический контроль СР;

б) низкочастотные колебания (LF – low frequency) частотой 0,04–0,15 Гц. Интенсивность диапазона имеет смешанное происхождение с преимущественным влиянием симпатической части автономного отдела периферической нервной системы;

в) очень медленные колебания (VLF – very low frequency) – диапазон частот 0,003–0,04 Гц;

г) общая мощность спектра (TP – Total power) в диапазоне 0,003–0,40 Гц отражает суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм.

Учитывали также:

1) мощность в диапазоне высоких и низких частот, выраженную в нормированных единицах (nu) без учета VLF компонента:

$$HFnu = (HF / (Total - VLF)) \times 100;$$

$$LFnu = (LF / (Total - VLF)) \times 100.$$

2) LF/HF – баланс симпатических и парасимпатических влияний. Расчет проводился в относительных единицах: LFnu/HFnu.

Первичные данные затем были перенесены в электронные таблицы MS Excel. Это позволило качественно провести обработку данных (сортировку, деление на группы, расчет среднего значения, стандартной ошибки среднего). Отдельные фрагменты первичных данных в электронных таблицах представлены на рис. 2 и 3.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц MS Excel и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер 136-394-673. Для проверки показателей на нормальность распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные, соответствующие или приближенные к нормальному распределению, были представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Спирмена. Статистически значимыми считали корреляции при  $p < 0,05$ .

№	Дата исследования	Этап сдачи экзамена	пол	возраст	Рост	Вес	ИМТ	Дин. Л.	Дин. П.	СТ	ЛТ	SpO <sub>2</sub>	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС
1	17.01.2024	практика	ж	19	164	70	26,03	15	18	64	42	96	104	122	87	106
2	17.01.2024	практика	ж	22	158	133	53,28	17	23	58	31	98	117	141	110	123
3	17.01.2024	практика	м	19	168	75	26,57	28	33	40	38	97	90	131	79	88
4	17.01.2024	практика	м	23	179	73	22,78	34	43	36	34	100	78	124	82	86
5	17.01.2024	практика	м	32	178	56	17,67	28	33	39	35	97	96	122	78	88
6	17.01.2024	практика	м	22	183	88	26,28	40	43	66	35	96	62	146	76	63
7	17.01.2024	практика	ж	22	168	63	22,32	18	25	59	44	97	90	125	82	90
8	17.01.2024	практика	ж	19	174	85	28,08	21	25	46	44	98	105	114	76	104
9	17.01.2024	практика	ж	19	162	43	16,38	16	18	41	30	99	99	96	65	93
10	17.01.2024	практика	ж	19	174	61	20,15	20	23	59	46	99	77	115	73	78

R-R min	R-R max	RRNN	SDNN	RMSSD	pNN50	CV	TP	VLF	LF	HF	LF norm	HF norm	LF/HF	%VLF	%LF	%HF
468	818	600	52	19	0,971	8,61	4373	2676	1389	307	81,9	18,1	4,52	61,2	31,8	7,03
449	596	489	23	8	0	4,63	1017	701	240	76	75,9	24,1	3,16	68,9	23,6	7,47
614	876	717	39	25	5,06	5,43	170	549	829	362	69,6	30,4	2,29	31,6	47,7	20,8
636	2463	798	104	107	12,4	13	10254	3284	3728	3242	53,51	46,5	1,15	32	36,4	31,6
486	990	756	90	61	26	11,9	9955	6234	1369	2353	36,8	63,2	0,582	62,6	13,7	23,6
596	1218	841	129	141	46,6	15,3	16351	4440	4715	7196	39,6	60,4	0,655	27,2	28,8	44
547	839	690	52	35	15,6	7,6	3829	1599	1257	974	56,3	43,7	1,23	41,8	32,8	25,4
559	826	701	45	26	6,23	6,37	2365	986	714	65	51,7	48,3	1,07	41,4	30,2	28,1
601	984	711	44	30	7,77	6,21	2518	894	962	661	59,3	40,7	1,46	35,5	38,2	26,3
639	1041	794	75	66	41,1	9,45	6665	1781	2465	2420	50,5	49,5	1,02	16,7	37	36,3

Рис. 2 и 3. Фрагменты первичных данных в электронных таблицах MS Excel

**Результаты и их обсуждение**

Результаты исследования показали, что 67,8% (61 человек) студентов имеют высокий уровень РТ; 28,9% (26 человек) имеют средний уровень РТ. Остальные 3,3% (3 человека) имеют низкий уровень реактивной тревожности. Средний уровень РТ составил 51,43±1,25 балла, что соответствует высокому уровню.

Высокий уровень ЛТ обнаружен у 32,2% (29 человек), 51,1% (46 человек) имели средний уровень ЛТ. Остальные 16,7% (15 человек) имели низкий уровень личностной тревожности. Средний уровень ЛТ составил 41,19±1,18 балла, что соответствует умеренному уровню.

Результаты исследований показывают, что изменения кардиоритма в процессе умственной деятельности зависят от исходного состояния частей автономного отдела периферической нервной системы [16–18]. Однако результаты изучения взаимосвязи уровней ЛТ и автономных реакций при умственных нагрузках представлены недостаточно [19]. В ряде исследований показано, что эмоциональный стресс влияет только на симпатическую часть автономного отдела периферической нервной системы, не оказывая эффекта на ее парасимпатическую часть [20].

В группе с высоким уровнем личностной тревожности не выявлены связи между ЛТ и показателями ВСР, и показателями гемодинамики. В данной группе были самые низкие значения ТР. Считается, что общая мощность спектра (ТР) указывает на суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции, и ее значения свидетельствуют о хорошем функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы [21]. Снижение мощности VLF-компонента спектра в данной группе (1082,70±131,96 мс<sup>2</sup> против 1619,70±196,90 мс<sup>2</sup> в группе с умеренной ЛТ) можно рассматривать как отражение ментального стресса [14, 22]. Происхождение VLF колебаний до сих пор неясно и, вероятнее всего, связано с влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной нервной регуляции [14].

При умеренной и низкой личностной тревожности значимых корреляций ЛТ с показателями ВСР и гемодинамики не выявлено.

Анализ особенностей корреляционных связей между показателями гемодинамики и вариабельности сердечного ритма в зависимости от уровня РТ показал следующее. В группе с высоким уровнем реактивной тревожности выявлена положительная связь между РТ и LF (r=0,39; p<0,05) и РТ и % LF (r=0,43; p<0,05), но при этом связей РТ с HF не выявлено. Низкочастотные волны LF кардиограммы, как известно, определяют активность вазомоторного центра [23]. Выявлена положительная связь RRNN с LF (r=0,44, p<0,05) и более сильная связь RRNN с HF (r=0,61, p<0,05). Можно предположить, что студенты с высоким уровнем РТ более чувствительны к изменениям давления, а процесс регуляции АД происходит за счет активации симпатической части периферического отдела автономной нервной системы. Сохраняются положительная связь RRNN с % HF (r=0,54, p<0,05) и отрицательная связь RRNN с % VLF (r=-0,52, p<0,05). Уменьшение HF компонента указывает на смещение автономного баланса в сторону преобладания симпатической части автономного отдела периферической нервной системы.

При умеренном уровне РТ появляется отрицательная связь РТ с % VLF (r=-0,44, p<0,05) и РТ и ДАД (r=-0,39, p<0,05).

В связи с тем, что группа с низким уровнем реактивной тревожности являлась малочисленной, изучить связи между РТ и показателями гемодинамики, и ВРС не представлялось возможным.

**Заключение**

Установлено: число студентов с высоким уровнем реактивной тревожности значительно выше (67,8%), чем с личностной тревожностью (32,2%); корреляционные связи показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма с личностной тревожностью не выявлены; значимые корреляционные связи показателей

гемодинамики с реактивной тревожностью выявляются при умеренном уровне РТ; при умеренном уровне РТ появляется отрицательная связь РТ с % VLF ( $r=-0,44$ ,  $p<0,05$ ); при высоком уровне реактивной тревожности прослеживается положительная связь уровня реактивной тревожности с % LF ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ) и с LF ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), но при этом связей РТ с HF нет. Можно предположить, что студенты с высоким уровнем РТ более чувствительны к изменениям давления, а процесс регуляции АД происходит за счет активации симпатической части периферического отдела автономной нервной системы.

## Литература/References

- Кравцова А.Г., Иванова М.Д. Актуальность тревожности в юношеском возрасте при обучении в медицинском вузе // Международный журнал экспериментального образования. 2019. № 3. С. 102–106. [Kravtsova A. G., Ivanova M. D. The relevance of anxiety in adolescence when studying at a medical university. *International Journal of Experimental Education*. 2019; 3: 102–106. (In Russ.)] DOI: 10.17513/mjeo.11880.
- Фертикова Т.Е. Состояние здоровья студентов и здоровьесберегающие технологии: региональный опыт вузов России // Морская медицина. 2019. Т. 5. № 2. С. 34–44. [Fertikova T. E. The state of students' health and health-saving technologies: the regional experience of Russian universities. *Morskaya meditsina*. 2019; 5 (2): 34–44. (In Russ.)] DOI: 10.22328/2413-5747-2019-5-2-34-44.
- Девришов Р.Д., Хорошева И.В., Кудряшева И.А. и др. Гигиеническая характеристика основных компонентов образа жизни студентов медицинских вузов // Медицина труда и экология человека. 2022. № 2 (30). С. 177–186. [Devrishov R. D., Khorosheva I. V., Kudryasheva I. A. et al. Hygienic characteristics of the main components of the lifestyle of medical university students. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2022; 2 (30): 177–186 (In Russ.)] DOI: 10.24412/2411-3794-2022-2-177-186.
- Беляева В.А. Анализ параметров центральной гемодинамики у студентов-медиков в экзаменационном периоде // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 10. С. 67–73. [Belyaeva V. A. Analysis of the parameters of central hemodynamics in medical students during the examination period. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2021; 29 (10): 67–73. (In Russ.)] DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-10-67-73.
- Сулейманова Р.Г., Джебрайлова Т.Д., Рагимов Р.М. Показатели гемодинамики у студентов с разной личностной тревожностью при когнитивной деятельности // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6. № 3. С. 231–238. [Suleimanova R. G., Dzhebrailova T. D., Ragimov R. M. Hemodynamic parameters in students with different personality anxiety in cognitive activity. *Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2022; 6 (3): 231–238. (In Russ.)] DOI: 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_03\_26.
- Джебрайлова Т.Д., Сулейманова Р.Г., Иванова Л.И., Иванова Л.В. Индивидуальные особенности вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности студентов при компьютерном тестировании // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 5. С. 58. [Dzhebrailova T. D., Suleimanova R. G., Ivanova L. I., Ivanova L. V. Individual features of vegetative support of purposeful activity of students in computer testing. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (5): 58. (In Russ.)]
- Адамовская О.Н., Догадкина С.Б., Ермакова И.В. и др. Особенности реакции вегетативной нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем при выполнении когнитивной нагрузки у младших школьников с разным уровнем личностной тревожности и нейротизма // Science for Education Today. 2021. Т. 11. № 1. С. 151–173. [Adamovskaya O. N., Dogadkina S. B., Ermakova I. V. et al. Features of the reaction of the autonomic nervous, cardiovascular and endocrine systems during cognitive load in younger schoolchildren with different levels of personal anxiety and neuroticism. *Science for Education Today*. 2021; 11 (1): 151–173. (In Russ.)] DOI: 10.15293/2658-6762.2101.09.
- Буряк В.Н., Журавлева Н.С., Покусаева О.С. Особенности исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу в детском возрасте // Педиатр. 2018. Т. № 2. С. 41–48. [Buryak V. N., Zhuravlyova N. S., Pokusaeva O. S. Osobennosti ishodnogo vegetativnogo ystem i vegetativnoy reaktivnosti pri vegetososudistoy disfunkcii po gipotenzivnomu tipu v detskom vozraste. *Pediatr*. 2018; 9 (2): 41–48. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED9241-48.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–86. [Baevsky R. M., Ivanov G. G., Gavrilushkin A. P. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). *Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 65–86. (In Russ.)]
- Chalmers J. A., Heathers J. A., Abbott M. J., Kemp A. H., Quintana D. S. Worry is associated with robust reductions in heart rate variability: A transdiagnostic study of anxiety psychopathology. *BMC Psychol*. 2016; 4 (1): 32. DOI: 10.1186/s40359-016-0138-z.
- Соловьев В.Н. Успеваемость студентов как один из основных показателей адаптации к образовательному процессу в вузе // Физическая культура. 2004. № 3. С. 21–22. [Solov'yov V. N. Student academic performance as one of the main indicators of adaptation to the educational process at the university *Fizicheskaya kul'tura*. 2004; 3: 21–22. (In Russ.)]
- Римская Р., Римский С. Практическая психология в тестах, или Как научиться понимать себя и других. М.: АСТ-ПРЕСС, 1999. 393 с. [Rimskaya R., Rimsky S. *Prakticheskaya psikhologiya v testakh, ili Kak nauchit'sya ponimat' sebya i drugikh*. Moscow: AST-PRESS; 1999. 393 p. (In Russ.)]
- Артериальная гипертензия у взрослых. Национальные клинические рекомендации. 2020. 138 с. [Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. 2020. 138 p. (In Russ.)]
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Ивановская ГМА, 2002. 290 с. [Mikhailov V. M. *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda*. Ivanovo: ISMA; 2002. 290 p. (In Russ.)]
- Hu M. X., Milaneschi Y., Lamers F., Nolte I. M., Snieder H., Dolan C. V. et al. The association of depression and anxiety with cardiac autonomic activity: The role of confounding effects of antidepressants. *Depress. Anxiety*. 2019; 36: 1163–1172. DOI: 10.1002/da.22966.
- Криволапчук И.А., Чернова М.Б., Кесель С.А., Мышьяков В.В. Обоснование модели тестовых информационных нагрузок для изучения функционального состояния детей // Новые исследования. 2013. № 3 (36). С. 50–61. [Krivolapchuk I. A., Chernova M. B., Kesel' S. A., Myshyakov V. V. Substantiation of the model of test information loads for studying the functional state of children. *Novye issledovaniya*. 2013; 3 (36): 50–61. (In Russ.)]
- Луккина С.Ф., Чуб И.С., Нефедова К.О. Сердечный ритм в процессе когнитивной деятельности у детей 8–10 лет с разными соматотипами // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 1. С. 24–30. [Lukina S. F., Chub I. S., Nefyodova K. O. Heart rate in the process of cognitive activity in children 8–10 years old with different somatotypes. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2015; 1: 24–30. (In Russ.)]
- Еремина Н.М. Психоэмоциональный нагрузочный тест «7±2»: возможности выявления патологических реакций гемодинамики у практически здоровых молодых людей // Военная медицина. 2012. № 3 (24). С. 25–29. [Eryomina N. M. Psychoemotional stress test "7±2": the possibility of detecting pathological hemodynamic reactions in practically healthy young people *Voennaya meditsina*. 2012; 3 (24): 25–29. (In Russ.)]
- Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Влияние личностной тревожности на показатели вариабельности ритма сердца у подростков при функциональных нагрузках // Журнал медико-биологических исследований. 2017. Т. 5. № 4. С. 21–30. [Efimova N. V., Myl'nikova I. V. The influence of personal anxiety on heart rate variability in adolescents under functional stress. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2017; 5 (4): 21–30. (In Russ.)] DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.21.

20. Lin H.P., Lin H.Y., Lin W.L., Huang A.C. Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression. *J. Clin. Psychol.* 2011; 67 (10): 1080–1091. DOI: 10.1002/jclp.20833.

21. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. Ставрополь: Принт-мастер, 2002. 112 с. [Babunts I.V., Miridzhanjan E.M., Mashaeh Ju. A. Azbuka analiza variabelnosti serdechnogo ritma. Stavropol': Print-master; 2002. 112 p. (In Russ.)]

22. Димитриев Д.А., Саперова Е.В. Variability сердечного ритма и артериальное давление при ментальном стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 1. С. 98–107. [Dimitriev D. A., Sapyorova E. V. Heart rate variability and blood pressure under mental stress. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova.* 2015; 101 (1): 98–107. (In Russ.)]

23. Licht C.M., de Geus E.J., van Dyck R., Penninx B.W. Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med.* 2009; 71 (5): 508–518. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181a292a6.

УДК 612.821.7-057.875

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-60-63

## ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ, КАЧЕСТВА СНА И ТРЕВОЖНОСТИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

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:** оценить взаимосвязь продолжительности ночного сна с качеством сна и уровнем тревожности у студентов-медиков в экзаменационный период. В исследовании приняли участие практически здоровые обучающиеся 19–24 лет (n=154). Были выделены две группы: 1-я группа – 78 студентов (18 юношей и 60 девушек) с продолжительностью ночного сна менее 7 часов, 2-я группа – 76 студентов (18 юношей и 58 девушек) с продолжительностью ночного сна 7 часов и более. В исследуемых группах в экзаменационный период был проведен сравнительный анализ показателей качества сна, реактивной и личностной тревожности. Результаты проведенного исследования показали, что у половины студентов в экзаменационный период продолжительность ночного сна была меньше 7 часов, у 44% юношей и 40% девушек выявлены нарушения сна различной степени выраженности. Высокие значения реактивной тревожности были выявлены у 23% студентов, личностной тревожности – у 41% учащихся. У студентов с коротким ночным сном (1 группа) достоверно чаще возникали проблемы с засыпанием, раннее пробуждение, нарушение качества жизни, беспокойство из-за проблем со сном, влияние проблем со сном на повседневное функционирование (дневная усталость, концентрация внимания, память, настроение), высокая реактивная и личностная тревожность, чем у обучающихся 2-й группы. Обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи разной силы между продолжительностью ночного сна, показателями качества сна и тревожностью.

Ключевые слова: нарушения сна, качество сна, тревожность, студенты-медики, экзаменационный период.

## ASSESSMENT OF SLEEP DURATION, QUALITY AND ANXIETY IN MEDICAL STUDENTS DURING THE EXAMINATION SESSION

Chastoedova I.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

**The study aims to evaluate the relationship between nighttime sleep duration and sleep quality and anxiety level in medical students during examinations. The study involved university students aged 19–24 (n=154). Two groups were identified: group 1 included 78 students (18 boys and 60 girls) with a night sleep duration of less than 7 hours, group 2 included 76 students (18 boys and 58 girls) with a night sleep duration of 7 hours and more. A comparative study of sleep quality, state and personal anxiety in the studied groups during the examination session was carried out. The data obtained show that half of the students sleep for less than 7 hours at night during the examination session. 44% of boys and 40% of girls have sleep disorders with different degree of severity. 23% of the students have high state anxiety, while 41% of students have high personal anxiety. Students with a short night sleep (group 1) were significantly more likely to have problems falling asleep, early awakening, impaired quality of life, anxiety due to sleep problems, problems with daily functioning (fatigue, poor concentration, memory, mood changes), high state and personal anxiety. Negative correlations of varying degree between night sleep duration and sleep quality and anxiety have been found.**

Keywords: sleep disorders, sleep quality, anxiety, medical students, exams.

**Введение**

Сон – фундаментальная физиологическая потребность человека, качество которой определяет здоровье. Нарушение сна стало одной из самых распространенных жалоб у лиц молодого возраста.

Многочисленные исследования показали высокий риск развития инсомнии и плохое качество сна у студентов-медиков [1–5]. Высокие учебные нагрузки у студентов медицинских вузов провоцируют возникновение нарушений сна и снижение общей продолжительности ночного сна. Распространенность нарушений сна среди студентов-медиков выше, чем среди других студентов и населения в целом [6].

Нарушения качества ночного сна у студентов чаще всего проявлялись недостаточной продолжительностью ночного сна, поздним засыпанием [1, 7]. Низкое качество сна чаще выявлялось у девушек [8, 9]. Противоречивые данные получены по частоте встречаемости нарушений сна у студентов-медиков в зависимости от курса обучения. Так в исследованиях Шевченко С. С. с соавт. выявлена большая частота нарушений сна у студентов младших курсов, а в исследованиях Черных Н. Ю. с соавт. – у старшекурсников.

Взаимосвязь тревоги с нарушениями сна отмечают многие исследователи [2, 10, 11, 12], однако корреляционные взаимосвязи все еще изучены недостаточно.

Экзаменационный стресс может быть одним из факторов, приводящим к выраженным нарушениям сна у студентов.

Цель исследования: оценить взаимосвязь продолжительности ночного сна с качеством сна и уровнем тревожности у студентов-медиков в экзаменационный период.

**Материал и методы**

В исследовании принимали участие 154 студента (36 юношей и 118 девушек) II курса Кировского государственного медицинского университета в возрасте 19–24 лет (средний возраст 19,94±0,10 года). Исследование было проведено в период летней промежуточной аттестации в июне 2024 года.

Проведено анкетирование студентов о средней продолжительности ночного сна в течение последних 2 недель. Качество сна определяли с помощью опросника на выраженность инсомнии (ISU), в который включены вопросы, оценивающие проблемы со сном (трудность засыпания, прерывистый сон, раннее пробуждение), удовлетворенность качеством сна, влияние качества сна на повседневное функционирование. Интерпретация результатов по сумме баллов за семь вопросов: 0–7 баллов – норма, 8–14 баллов – легкие нарушения сна,

15–21 балл – умеренные нарушения сна, 22–28 баллов – выраженные нарушения сна.

Для оценки личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) использовали тест Ч. Д. Спилбергера в адаптации Ю. Л. Ханина (1981). После заполнения студентами бланков проводился подсчет баллов по формулам и интерпретация результатов: до 30 баллов – низкая тревожность, 31–45 баллов – умеренная, 46 и более баллов – высокая.

Для статистической обработки результатов исследования использовали электронные таблицы Excel и компьютерную программу Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер 136-394-673. Проверка данных на нормальность распределения была проведена с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Так как распределение данных отличалось от нормального, то они описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Сравнительный анализ показателей проводили с помощью непараметрического критерия У Манна–Уитни. Для качественного анализа результатов исследования использовали критерий хи-квадрат. Корреляционные взаимосвязи оценивали критерием Спирмена. Различия и корреляционные связи считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

Средняя продолжительность ночного сна у студентов составила 6,5 [6,0; 7,5] часа, половых различий не выявлено. Данные результаты согласуются с показателями, полученными другими авторами, оценивающими продолжительность сна студентов в экзаменационный период [13].

При процентном распределении по продолжительности ночного сна у студентов было обнаружено, что чаще всего как у юношей, так и у девушек длительность ночного сна составляла от 6 до 8 часов (рис. 1). У 19% юношей и 25% девушек выявлен короткий ночной сон, а у 14% юношей и 6% девушек длительность ночного сна превышала 8 часов. Достоверных различий по частоте встречаемости различной продолжительности ночного сна между юношами и девушками не обнаружено.

Процентное распределение студентов по суммарному баллу качества сна показало, что у большинства и юношей (56%), и девушек (60%) нет нарушений качества сна, у 33% юношей и 37% девушек отмечены легкие нарушения сна, гораздо реже встречались умеренные и выраженные нарушения сна (рис. 2). Таким образом, 44% юношей и 40% девушек имели нарушения сна различной степени выраженности. Полученные результаты соответствуют данным других исследователей, которые

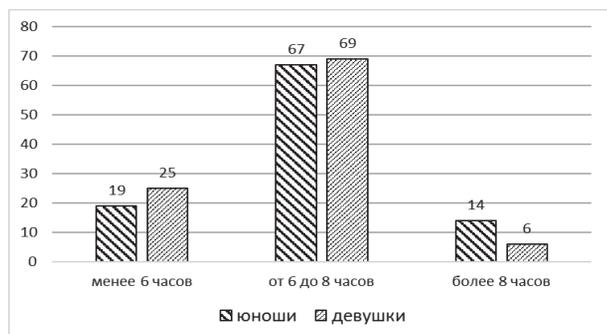


Рис. 1. Процентное распределение студентов по продолжительности ночного сна с учетом пола

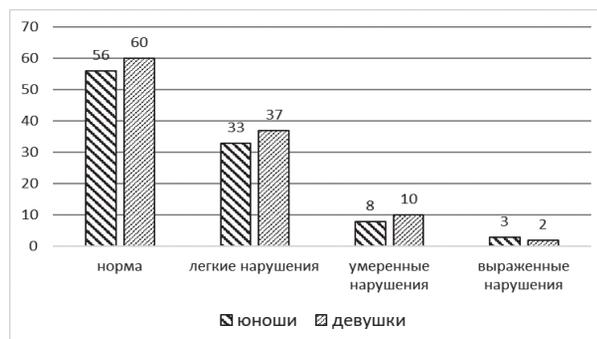


Рис. 2. Процентное распределение студентов по качеству ночного сна с учетом пола

также указывают на высокую частоту (около 49% обследованных) плохого сна у студентов [4].

Достоверных различий по частоте встречаемости нарушений сна между юношами и девушками не выявлено.

На основании полученных результатов были сформированы 2 группы: 1-я группа – 78 студентов (18 юношей и 60 девушек) с продолжительностью ночного сна менее 7 часов, 2-я группа – 76 студентов (18 юношей и 58 девушек) с продолжительностью ночного сна 7 часов и более. Критерием для разделения стали рекомендации о необходимости спать по 7 и более часов в сутки для поддержания оптимального состояния здоровья взрослых в возрасте от 18 до 60 лет Американской

академии медицины сна и Общества исследований сна, определенные на основании многочисленных исследований [14]. В исследуемых группах были проанализированы показатели качества сна (таблица 1). Средняя продолжительность ночного сна в 1-й группе составила 6,0 [5,0; 6,0], а во 2-й группе – 7,5 [7,0; 8,0] часа.

При сравнительном анализе показателей качества сна было выявлено, что у студентов с коротким ночным сном (1-я группа) достоверно чаще возникали проблемы с засыпанием, раннее пробуждение, нарушение качества жизни, беспокойство из-за проблем со сном и влияние проблем со сном на повседневное функционирование (дневная усталость, концентрация внимания, память, настроение), чем у обучающихся 2-й группы.

Таблица 1

**Характеристики качества сна студентов в зависимости от продолжительности ночного сна**

	1-я группа, n=78		2-я группа, n=76		p-уровень значимости по критерию хи-квадрат
	абс.	%	абс.	%	
проблемы с засыпанием	53	68	36	47	<b>0,0097</b>
прерывистый сон	45	58	38	50	0,33
раннее пробуждение	44	56	30	39	<b>0,035</b>
неудовлетворенность процессом сна	17	22	11	14	0,23
нарушение качества жизни	29	37	15	20	<b>0,016</b>
беспокойство из-за проблем со сном	40	51	17	22	<b>0,002</b>
влияние проблем со сном на повседневное функционирование	47	60	24	32	<b>0,004</b>
суммарный балл качества сна	10,0 [5,0; 6,0]		5,5 [3,5; 8,5]		<b>0,0008*</b>

Примечание: \* достоверные различия между группами по критерию U Манна–Уитни

Средние значения реактивной тревожности у девушек были незначительно выше (35,0 [29,0; 47,0] балла), чем у юношей (29,5 [25,5; 42,0] балла), а суммарные баллы по личностной тревожности у девушек значительно (p=0,0038) превышали значения юношей (44,0 [39,0; 52,0] балла и 38,5 [35,0; 46,0] балла соответственно). Но так как группы были практически равными

по составу, то сравнительный анализ частоты встречаемости различных уровней тревожности был проведен без учета гендерных особенностей. У студентов с коротким ночным сном (1-я группа) достоверно чаще выявлялись обучающиеся с высокой реактивной и личностной тревожностью (таблица 2).

Таблица 2

**Процентное распределение по уровням реактивной и личностной тревожности в зависимости от продолжительности ночного сна**

Показатели	Уровни тревожности	1-я группа, n=78		2-я группа, n=76		p-уровень значимости по критерию хи-квадрат
		абс.	%	абс.	%	
Реактивная тревожность	низкая	24	31	36	47	<b>0,034</b>
	умеренная	31	40	28	37	0,71
	высокая	23	29	12	16	<b>0,042</b>
Личностная тревожность	низкая	5	6	7	9	0,52
	умеренная	35	45	44	58	0,10
	высокая	38	49	25	33	<b>0,045</b>

В экзаменационный период даже у студентов с нормальной продолжительностью ночного сна (2-я группа) чаще регистрировался высокий уровень реактивной тревожности, чем в межсессионный период [15]. В целом высокую реактивную тревожность имели 23% студентов, а высокую личностную тревожность – 41% обучающихся. Экзаменационный стресс стал одним из факторов, влияющим на повышение

тревожности, а высокая тревожность могла привести к нарушениям качества сна.

Корреляционный анализ показал наличие обратной (отрицательной) связи разной силы между продолжительностью ночного сна с показателями качества сна и тревожностью. Таким образом, чем меньше продолжительность ночного сна, тем хуже качество сна и выше тревожность.

Обратная связь умеренной силы выявлена между продолжительностью ночного сна и суммарным баллом качества сна ( $r=-0,41$ ). Среди показателей, характеризующих качество сна, обратная связь умеренной силы отмечена между продолжительностью сна, с одной стороны, и нарушением качества жизни ( $r=-0,38$ ), беспокойством из-за проблем сна ( $r=-0,38$ ) и влиянием проблем со сном на повседневное функционирование ( $r=-0,35$ ) – с другой стороны. Другие показатели качества сна также имели отрицательную связь, но меньшей силы. Отрицательная связь слабой силы обнаружена и между продолжительностью сна и уровнем реактивной тревожности ( $r=-0,25$ ). Данные о низкой взаимосвязи между тревожностью, продолжительностью и качеством сна согласуются с результатами зарубежных исследований [16].

## Выводы

1. У половины студентов в экзаменационный период продолжительность ночного сна менее 7 часов,

## Литература/References

- Карпова А. Д., Джулай Т. Е. Распространенность инсомнии среди студентов медицинского университета // Тверской медицинский журнал. 2020. № 2. С. 76–79. [Karpova A. D., Dzhulaj T. E. Prevalence of insomnia among medical university students. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2020; 2: 76–79. (In Russ.)]
- Aleksandar Višnjic, Snežana Miljković, Dragan Nikolić et al. Relationships between quality of sleep and insomnia with depression and anxiety symptoms in medical university students in Serbia. *Acta Medica Medianae*. 2020; 59 (1): 44–50. DOI: 10.5633/amm.2020.01.
- Desai D., Dave P., Verma A., Mahajan, N. (2023). Assessing the Sleep Quality and Depression, Anxiety, Stressin Students of Different Medicine Related Fields. *Transl. Med Oa*. 2023; 1 (1): 27–38. DOI: 10.33140/tmoa.01.01.04.
- Massarat Begum, Dimple Siri Chandana Puchakayala. Study to determine prevalence of poor sleep quality and its correlation with sleep hygiene practices among medical students. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2022; 13 (9): 151–155. DOI:10.3126/ajms/v13i9.46175/.
- İrem Akova, Elif Nur Duman, Ayça Elçim Sahar, Ergün Haldun Sümer. The Relationship Between Caffeine Consumption and Depression, Anxiety, Stress Level and Sleep Quality in Medical Students. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2023; 10: 65–70. DOI: 10.4274/jtms.galenos.2022.06078.
- Azad M., Fraser K. et al. Sleep disturbances among medical students: a global perspective. *J. Clin. Sleep Med*. 2015; 11: 69–74. DOI: 10.5664/jcsm.4370.
- Медведева К. А. К вопросу особенностей сна у студентов Алтайского государственного медицинского университета // Scientist. 2023. № 23 (1). С 107–111. [Medvedeva K. A. On the issue of sleep patterns among students of Altai State Medical University. *Scientist*. 2023; 23 (1): 107–111. (In Russ.)]
- Шевченко С. С., Тихонова Н. К., Шлыкова М. С. и др. Анализ качества сна студентов медицинского университета в период пандемии COVID-19 // Здоровье населения и среда обитания. 2023. Т. 31. № 8. С. 65–70. [Shevchenko S. S., Tikhonova N. K., Shlykova M. S. et al. Analysis of sleep quality of medical University students during the COVID-19 pandemic. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2023; 31 (8): 65–70. (In Russ.)] DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-8-65-70.

у 44% юношей и 40% девушек выявлены нарушения сна различной степени выраженности.

2. Высокие значения реактивной тревожности обнаружены у 23% студентов, а личностной тревожности – у 41% обучающихся.

3. У студентов с коротким ночным сном (1-я группа) достоверно чаще возникали проблемы с засыпанием, раннее пробуждение, нарушение качества жизни, беспокойство из-за проблем со сном, влияние проблем со сном на повседневное функционирование (дневная усталость, концентрация внимания, память, настроение), высокая реактивная и личностная тревожность, чем у обучающихся 2-й группы.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

- Черных Н. Ю., Скребнева А. В., Мелихова Е. П., Васильева М. В. Распространенность нарушений сна среди студентов-медиков // Российский вестник гигиены. 2021. № 3. С. 23–27. [Chernykh N. Yu., Skrebneva A. V., Melikhova E. P., Vasil'yeva M. V. Prevalence of sleep disorders among medical students. *Rossiiskii vestnik gigieny*. 2021; 3: 23–27. (In Russ.)] DOI: 10.24075/rbh.2021.018.
- K. Rhee Cheriyan, Varnika Gurrapu, Ravula Purvy Manhari, S. Manjula and R. Sateesh Babu. Prevalence of sleep disorders among south Indian medical students. *International Journal of Psychiatry Research*. 2024; 6 (1): 07–10. DOI: 10.33545/26648962.2024.v6.i1a.59.
- Miao Gao. Using Big Data Analysis to Explore the Causes of Anxiety and Depression in Medical Students' Sleep Quality. *J. Phys.: Conf. Ser*. 2020. 1648022186. DOI: 10.1088/1742-6596/1648/2/022186.
- Mesut Yıldız. Effect of Depression, Anxiety, and Rumination on Sleep Quality in Healthcare Workers. *Van. Med. J*. 2024; 31 (2): 82–88. DOI: 10.5505/vmj.2024. 14633.
- Сунгурова А. В., Лысенко О. К., Звягинцев А. М., Жигулина В. В. Качество сна и продолжительность ночного сна студентов Тверского государственного медицинского университета в период зимней и летней экзаменационных сессий // Верхневолжский медицинский журнал. 2022. Т. 21. № 4. С. 45–48. [Sungurova A. V., Lysenko O. K., Zvyagincev A. M., Zhigulina V. V. Sleep quality and duration of night sleep of Tver State Medical University students during winter and summer examination sessions. *Verhnevolzhskii meditsinskii zhurnal*. 2022; 21 (4): 45–48. (In Russ.)]
- Watson N. F., Badr M. S., Belenky G. et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015; 38 (6): 843–844. DOI: 10.5665/sleep.4716.
- Частоедова И. А. Психофизиологические особенности и показатели гемодинамики у студентов с учетом хронотипа // Вятский медицинский вестник. 2022. № 4 (76). С. 71–74. [Chastoedova I. A. Psychophysiological features and hemodynamic parameters in students, taking into account the chronotype. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 4 (76): 7–74. (In Russ.)]
- İlkay Doğan, Nurhan Doğan. The Prevalence of Depression, Anxiety, Stress and Its Association with Sleep Quality among Medical Students. *Ankara Med. J*. 2019; (3): 550–558. DOI: 10.17098/amj.624517.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-092

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-64-68

### ПРИОРИТЕТНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВЕ микроРНК

*Бугаков А. С., Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Рудаков М. А., Рудакова А. Ю.*

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3), e-mail: bugakov1999@mail.ru

**Цель:** изучение и анализ литературных источников, содержащих информацию о современных достижениях в области использования таргетных препаратов на основе микроРНК в качестве нового направления в лечении меланомы. Увеличение онкогенной нагрузки на организм человека провоцирует статистически значимый рост риска развития онкологических заболеваний, что делает приоритетным создание современных возможностей для их лечения. Одним из перспективных методов лечения является терапия препаратами на основе микроРНК. В настоящее время достаточно подробно изучен биогенез микроРНК, а также определена одна из возможных мишеней действия данных препаратов – ANT2 – супрессирование данного митохондриального белка-переносчика вызывает онколитический эффект, что в совокупности определяет приоритетность использования данного метода лечения меланомы. Согласно результатам ряда исследований возможно определение других мишеней воздействия микроРНК в опухолевых клетках, их более детальное изучение будет способствовать увеличению эффективности данных препаратов. Все это является доказательством целесообразности дальнейшего развития в применении данного метода терапии, учитывая тот факт, что рассматриваемый способ лечения оказывает минимальное воздействие на здоровые ткани в связи с высокой степенью селективности по отношению к структурным элементам опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** опухоль, меланома, микроРНК, таргетная терапия, ANT2.

### THE USE OF microRNA-BASED DRUGS FOR THE TREATMENT OF MELANOMA

*Bugakov A. S., Grebnev D. Yu., Maklakova I. Yu., Rudakov M. A., Rudakova A. Yu.*

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: bugakov1999@mail.ru

**Objective:** Study and analysis of literary sources containing information on modern achievements in the field of using targeted drugs based on microRNA as a new direction in the treatment of melanoma. An increase in the oncogenic load on the human body provokes a statistically significant increase in the risk of developing cancer, which makes it a priority to create modern opportunities for their treatment. One of the promising treatment methods is therapy with microRNA-based drugs. Currently, the biogenesis of microRNA has been studied in sufficient detail, and one of the possible targets of these drugs has been identified – ANT2 – suppression of this mitochondrial carrier protein causes an oncolytic effect, which together determines the priority of using this method of treating melanoma. According to the results of a number of studies, it is possible to determine other targets of microRNA action in tumor cells, their more detailed study will help increase the effectiveness of these drugs. All this is evidence of the feasibility of further development in the use of this therapy method, given the fact that the treatment method under consideration has a minimal effect on healthy tissues due to the high degree of selectivity in relation to the structural elements of tumor cells.

**Keywords:** tumor, melanoma, microRNA, targeted therapy, ANT2.

#### Введение

В настоящее время рост численности онкологических заболеваний вызывает настороженность среди специалистов в связи с трудностью в диагностике и во многом низкой эффективностью методов лечения. По результатам проспективных исследований, в ближайшее время не намечается тенденции к снижению заболеваемости, а напротив статистика говорит о возможном росте смертности от злокачественных новообразований [1–3]. Несмотря на это, важно учитывать, что рост статистических показателей во многом связан не столько с увеличением заболеваемости, сколько с усовершенствованием системы диагностики и раннего выявления новообразований [2]. С 1991 года в мире наблюдается общая тенденция к снижению смертности

от онкологических заболеваний, что связано с уменьшением доли курящих среди населения, более ранним обнаружением опухолей и совершенствованием методов лечения [4]. Тем не менее при более тщательном анализе современных статистических данных можно отметить, что, несмотря на общее снижение заболеваемости, с 2015 года растет количество пациентов с диагностированными онкологическими заболеваниями, такими как опухоль молочной железы, поджелудочной железы и матки (на 0,6–1% ежегодно); опухоли предстательной железы, печени, почек и меланомы (на 2–3% ежегодно) [4].

**Цель:** изучение и анализ литературных источников, содержащих информацию о современных достижениях в области использования таргетных препаратов на осно-

ве микроРНК в качестве нового направления в лечении меланомы.

Согласно данным статистики, ежегодно 560–600 тысячам россиян впервые диагностируют онкопатологию. В то же время количество летальных исходов, связанных с заболеваниями опухолевого генеза, в 2022 году составило 290 тысяч человек. Среди большого количества опухолей меланомы является одной из наиболее агрессивно протекающих. Несмотря на более низкие показатели заболеваемости в сравнении с другими опухолями, меланомы сохраняет характеристики резко выраженной злокачественности по причине способности к латентному течению, высокой скорости метастазирования и сложностям в диагностике.

Меланомы – это агрессивное новообразование, чаще выявляемое на коже. Данная опухоль способна метастазировать даже при незначительной инвазии в первичном очаге, что делает ее крайне злокачественной [5–7]. Общемировая статистика смертности от меланомы составляет 73% от общей смертности в результате онкологических заболеваний кожи, что свидетельствует об ее крайне агрессивном течении [8]. По данным исследований московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, был отмечен рост десятилетней заболеваемости меланомы в России за период с 2012 по 2022 год. Так, прирост составил 17,68%. Несмотря на это, был отмечен статистический спад смертности – на 19,56%. Такие противоречивые, на первый взгляд, данные могут быть свидетельствовать о росте диагностических возможностей медицинских учреждений, а также об увеличении приверженности населения к проведению своевременного лечения данного заболевания. Помимо этого, разработка более эффективных методов лечения также может благоприятно сказываться на выживаемости населения [5].

До недавнего времени существовали 3 основных метода лечения меланомы. К ним относятся резекция новообразования, лучевая терапия и химиотерапия, частным примером которой является так называемая таргетная терапия [7]. Радикальным способом, позволяющим достичь наибольшего эффекта, безусловно, является полная резекция участка опухолевого поражения [9]. Однако, принимая во внимание тот факт, что меланомы очень часто метастазируют, оперативное удаление опухоли не всегда позволяет полностью иссечь измененную ткань, в связи с чем использование методов лечения, способных привести к полной реконвалесценции, является приоритетным [10]. Лечение меланомы по-прежнему остается сложной задачей, поскольку она представляет собой солидную опухоль с наибольшим количеством мутаций, что, например, осложняет подбор препаратов [11].

В последние годы большую популярность в связи с высокой эффективностью получила таргетная терапия [10]. Данный метод терапии предполагает селективное действие вещества на молекулярные мишени опухолевых клеток, в большинстве случаев данные препараты направлены на белки сигнальных путей или клеточные рецепторы. Такой механизм действия позволяет селективно подавлять рост атипичных клеток, снижать их пролиферативную способность, а также замедлять процессы метастазирования [12]. Для лечения меланомы используют такие таргетные препараты, как ингибиторы белков-передатчиков сигнала BRAF (серин/треониновая протеинкиназа), вемурафениб и дабрафениб [9]. Однако при их применении отмечается негативный эффект в виде развития ранней вторичной резистентности к терапии [13]. Помимо этого, существуют таргетные

препараты, направленные на ингибирование иммунных контрольных точек. Их механизм действия заключается в предотвращении апоптоза Т-лимфоцитов, что способствует активации иммунного ответа организма и модулированию противоопухолевого действия лимфоцитов [14]. Из вышеописанных препаратов наиболее многообещающими с точки зрения соотношения целевых и побочных эффектов являются препараты на основе микроРНК [15].

МикроРНК (миРНК) являются универсальными посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов [16]. МиРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК (нкРНК), длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые в основном используют 5'-последовательности затравок (нуклеотиды 2–7) для распознавания различных целевых мРНК с целью их дальнейшей супрессии. В связи с зависимостью от коротких последовательностей затравок для распознавания цели одна микроРНК влияет на множество генов, и на один ген могут влиять несколько микроРНК [17].

Биогенез микроРНК был систематически и количественно охарактеризован во многих исследованиях. Так, у животных транскрибируются РНК-полимеразой II в виде длинных первичных транскриптов микроРНК (при-микроРНК). Высокоактивная транскрипция микроРНК, специфичных для типа клеток, через суперэнхансеры способствует сильно смещенным паттернам экспрессии микроРНК, где небольшая подгруппа микроРНК доминирует над экспрессией и функцией микроРНК [18]. Шпильковые структуры внутри при-микроРНК расщепляются эндонуклеазными комплексами DROSHA и DGCR8, формируя шпильковые РНК (предшественники микроРНК, пре-микроРНК). Экспорт пре-микроРНК из ядра в цитоплазму опосредуется экспортином-5 (XPO5) и RAN-GTP. В цитоплазме пре-микроРНК далее обрабатываются эндонуклеазами DICER с образованием дуплексов микроРНК. Дуплекс микроРНК загружается в белки Argonaute (AGO) (AGO1–AGO4 у млекопитающих). После загрузки только одна цепь, называемая направляющей цепью, чей 5'-нуклеотид взаимодействует с доменом MID белков AGO, сохраняется для формирования конечного комплекса AGO-микроРНК, называемого комплексом индуцированной РНК сайленсинга (RISC). Выбор направляющей цепи зависит от идентичности 5'-нуклеотида и термодинамической стабильности двух концов дуплекса микроРНК; предпочтительна цепь с 5'-уридином или 5'-аденозином и термодинамически нестабильными 5'-концами [18–19]. Полученный RISC связывается с целевыми мРНК в основном посредством комплементарности последовательностей между затравочными последовательностями и целевыми сайтами в мРНК. Белки TNRC6 (GW182), взаимодействующие партнеры AGO, играют важную роль в репрессии мишени, взаимодействуя с поли(А)-связывающим белком и привлекая комплексы деаденилирования PAN2-PAN3 и CCR4-NOT к целевым мРНК. Распознавание мишени через AGO2 сопровождается пошаговыми конформационными изменениями в структуре AGO2 [19].

Помимо этого, микроРНК влияют на процессы роста злокачественных новообразований. Они полифункциональны в отношении опухолевых процессов: могут выступать супрессорами, а могут индукторами [17]. МикроРНК-индукторы способны увеличивать активность мРНК генов белков апоптоза и генов, регулирующих пролиферацию клеток, тем самым оказывая онкогенный эффект [20]. В отличие от индукторов,

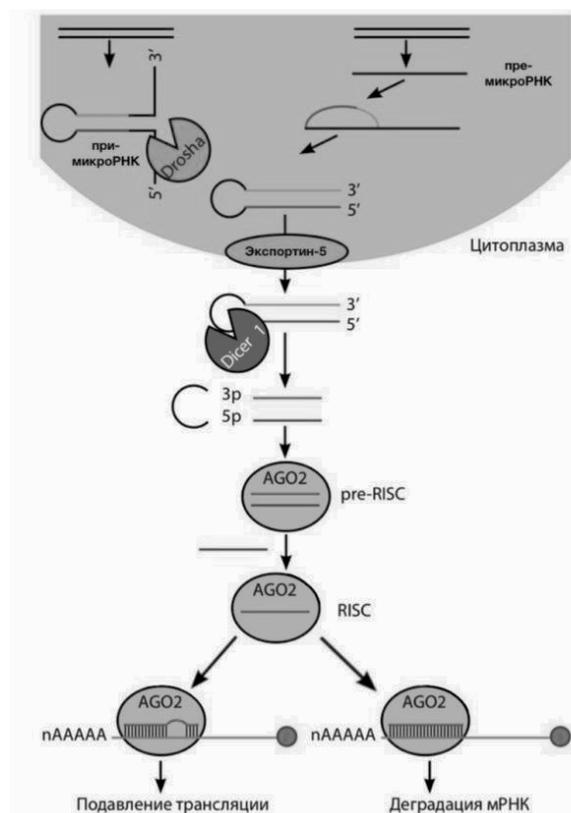


Рис.1. Биогенез микроРНК [19]

Обозначения: Drosha – фермент РНКазы III класса 2; Dicer 1 – рибонуклеаза из семейства РНКазы III; 3' – конец цепи РНК; 5' – конец цепи РНК; AGO2 – белок сигнального пути семейства Argonaute; pre-RISC – предшественник РНК-индуцируемого комплекса включения генов; RISC – РНК-индуцируемый комплекс включения генов; nAAAA – последовательность нуклеотидов в цепи РНК

микроРНК-супрессоры ингибируют экспрессию онкогенов [21].

Однако понимание биогенеза микроРНК и подробное изучение возможных внутриклеточных эффектов является только шагом к синтезу препаратов на их основе для лечения меланомы. Важно определить молекулярную мишень, воздействуя на которую, будут запущены процессы онкосупрессии. Для данной цели перспективно рассмотреть митохондриальный фермент адениннуклеотид-транслоказа (ANT). ANT относится к семейству митохондриальных белков, которые впервые были определены как медиаторы обмена АДФ/АТФ через внутреннюю мембрану митохондрий посредством механизма антипорта [22–23]. Последующие исследования показали, что ANT играют решающую роль в 3 дополнительных физиологических процессах: митофагии, утечке протонов и открытии переходной поры проницаемости митохондрий (mtPTP) [24]. Важно отметить, что последние 2 эффекта модулируются внутриклеточными уровнями свободных жирных кислот (FFA), что позволяет предположить, что ANT2 может функционировать как митохондриальный сенсор FFA. Существуют 4 изоформы ANT у людей и 3 у мышей (ANT1, ANT2 и ANT4). ANT1 регулирует базальное митохондриальное дыхание, тогда как ANT2 опосредует вызванное FFA увеличение несвязанного дыхания в клетках, которые имеют дефицит разобщающего белка 1 (UCP1) [23–25].

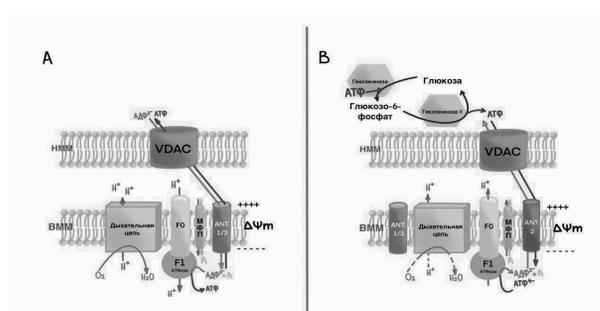


Рис. 2. Роль изоформ ANT в окислительном фосфорилировании и гликолизе.

А: ANT1 и ANT3 опосредуют синтез митохондриального АТФ в неопухолевых клетках. В: Роль ANT2 при анаэробном гликолизе в опухолевых клетках [23].

Обозначения: HMM – наружная мембрана митохондрий; VMM – внутренняя мембрана митохондрий; F0-F1-АТФаза – фермент АТФ-синтазы; ANT – адениннуклеотид-транслоказа;  $\Delta\psi_m$  – электрический потенциал митохондриальной мембраны; Pi – фосфор неорганический; VDAC – потенциал-зависимый анионный канал внешней мембраны; МФП – митохондриальный фосфорный переносчик.

Кроме вышеназванных функций, ANT1 является регулятором апоптоза клеток, что выступает дополнительной причиной сосредоточить внимание на роли ANT в прогрессии опухолей. Было показано, что ANT1 и ANT3 и проапоптотические белки семейства Bcl2-Bax (Bcl2-ассоциированный X-белок) формируют места контакта между внутренней и внешней мембранами митохондрий. ANT1,3 взаимодействует с Bax, матричным циклофилином D и потенциал-зависимым анионным каналом внешней мембраны (VDAC), образуя пору перехода проницаемости (PTP) – летальную пору – во время апоптоза. В открытом состоянии этот белковый комплекс действует как неспецифический канал, позволяя молекулам массой менее 1500 дальтон свободно проходить через внутреннюю мембрану митохондрий [26]. PTP могут открываться во время длительного анаэробного гликолиза, что сопровождается выходом цитохрома C в цитозоль [27]. Высвобождение цитохрома C считается ключевым регуляторным этапом, который необратимо приводит клетки к апоптозу. Таким образом, сверхэкспрессия ANT1,3 обладает выраженным проапоптотическим эффектом [28]. Однако важно отметить, что изоформа ANT2 не является проапоптотической [27, 28].

Необходимо отметить, что в связи с различиями в биоэнергетических процессах в опухолевых клетках значительно увеличена экспрессия ANT2. Это связано с тем, что в норме в клетках человеческого организма осуществляются аэробные процессы дыхания, что сопровождается образованием значительно большего количества молекул АТФ в отличие от анаэробного гликолиза. В атипичных же клетках преобладают анаэробные процессы, в связи с чем физиологический транспорт АДФ в митохондрии в обмен на АТФ перестает должным образом функционировать, происходит депривация кислорода, что нарушает электрический потенциал митохондриальной мембраны и может способствовать гибели клеток [24]. Для того чтобы функционировать в данных условиях опухолевые клетки вынуждены больше экспрессировать ANT2 для увеличения транспорта АТФ внутри митохондриальной мембраны и стабилизации ее

электрического потенциала [22]. Большая часть гликолитических АТФ требуется для путей анаболизма опухолевых клеток, а часть импортируется в митохондрии через гексокиназу II типа, VDAC и ANT2 для поддержания Δψ внутренней мембраны митохондрий и внутримитохондриальных метаболических путей [23].

Данный механизм приспособления опухолевых клеток к гликолитическому типу метаболизма осуществляется за счет сверхэкспрессии нескольких генов, в первую очередь, это вышеупомянутый митохондриальный переносчик ANT2. Но, помимо этого, в биоэнергетике опухоли важную роль играет индукция экспрессии генов субединиц АТФ-синтазы. Данный механизм в опухолевых клетках, скорее всего, напрямую связан с поддержанием электрического потенциала митохондриальной мембраны: гидролиз импортированной гликолитической АТФ компонентом F1 АТФ-синтазы приводит к высвобождению АДФ из митохондрий через ANT2 с приобретением отрицательного заряда на внутренней поверхности внутренней митохондриальной мембраны [23]. Еще одним важным ферментом, обеспечивающим гликолитический метаболизм опухолевых клеток, является гексокиназа II типа, экспрессия гена, кодирующего данный фермент, также увеличена в опухолевых клетках. В отличие от цитоплазматической гексокиназы, которая может ингибироваться глюкозой-6-фосфатом, гексокиназа II типа связана с внешней стороной наружной мембраны митохондрий, не регулируется глюкозо-6-фосфатом и имеет иные кинетические параметры, приводящие к выработке АТФ, непосредственно доступного для ANT2 [29].

Повышенная экспрессия ANT2 влияет на биоэнергетические процессы в митохондриях опухолевых клеток, вызывая увеличение их резистентности к различным воздействиям, что обуславливает предположение о высокой эффективности таргетной терапии, в том числе и для лечения меланомы, направленной на данную молекулярную мишень [25].

Имеются убедительные доказательства эффективности применения в клинике определенных микроРНК-супрессоров ANT2 в качестве основного компонента терапии некоторых видов опухолей, таких как рак молочной железы [22], уротелиальная карцинома мочевого пузыря [23], гепатоцеллюлярная карцинома и меланома [24]. Помимо этого, было проведено исследование, в ходе которого было достоверно установлено, что по мере прогрессирования рака предстательной железы в клетках подавляется экспрессия микроРНК-137, что приводит к сверхэкспрессии ANT2 и активации гликолитического метаболического пути опухолевых клеток, что в конечном итоге способствует их росту. Это объясняется наличием регуляторного участка для микроРНК-137 в 3'-UTR мРНК ANT2, что позволяет говорить о роли микроРНК-137 в качестве ингибитора экспрессии

ANT2 [30]. Для нас данное исследование является наиболее приоритетным, так как наличие регуляторного участка в мРНК, кодирующей ANT2, для данной микроРНК позволяет использовать ее в качестве перспективного объекта для супрессирования экспрессии ANT2 в клетках меланомы и в последующем – разработке таргетной терапии на ее основе.

К настоящему времени, кроме исследований, посвященных микроРНК-137, существуют данные об искусственном синтезе коротких шпилечных РНК, которые были получены путем подбора комплементарных ДНК-матриц с определенными нуклеотидными последовательностями [31–34]. Трансфекция короткими шпилечными РНК, тропными к ANT2, приводит к усилению регуляции Bax (проапоптотический эффект) и снижению регуляции Bcl-xL (антиапоптотический эффект). Таким образом, микроРНК-супрессоры ANT2 влияют на соотношение про- и антиапоптотических Bcl-2 белков, что приводит к формированию летальной поры на митохондриальной мембране, нарушению ее Δψ, что вызывает апоптоз клеток опухоли [35].

### Заключение

Нужно отметить, что, несмотря на тщательное изучение биогенеза микроРНК и их влияния на процессы онкогенеза, остается еще множество неизученных деталей в механизме искусственного подавления опухолевого роста с помощью препаратов на основе микроРНК. Еще одним перспективным направлением исследования является изучение влияния супрессоров ANT2 на TNF-α, приводящее к индукции транскрипции генов, кодирующих данный фактор, что может свидетельствовать о возможном дополнительном антионкогенном действии [30]. Минимальное количество побочных эффектов по сравнению с другими лекарственными веществами, применяющимися для лечения онкологических заболеваний, а также высокая селективность в отношении конкретных молекулярных мишеней опухолевых клеток – все это является определяющим фактором, который обуславливает перспективность дальнейшего изучения и разработки препаратов на основе микроРНК, а главное – высокоселективен в отношении конкретных опухолевых мишеней. Однако значительной сложностью использования подобного рода препаратов является осуществление их доставки в опухолевые клетки, так как микроРНК – это достаточно небольшие по размеру структуры, состоящие из 18–21 нуклеотида, в связи с чем адресная доставка препаратов на их основе является краеугольным камнем в реализации их массового применения.

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

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Clancy E. ACS Report Shows Prostate Cancer on the Rise, Cervical Cancer on the Decline. *Renal & Urology News*. 2023.
2. Кононова И.В., Пахомов В.Е., Мамаева С.Н. Статистика рака в Республике Саха (Якутия): возможности применения моделей базы данных GLOBOCAN 2018 // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019. № 2 (15). С. 39–42. [Kononova I. V., Pahomov V. E., Mamaeva S. N. Cancer statistics in the Republic of Sakha (Yakutia): the possibilities of using GLOBOCAN 2018 database models. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki*. 2019; 2–15: 39–42. (In Russ.)]

3. Henley S. J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020; 126 (10): 2225–2249.
4. Siegel R. L., Giaquinto A. N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2023. [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shahzadova A. O. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2023. (In Russ.)]
6. Wakkee M. Polygenic risk scores for melanoma: a stepwise process towards clinical implementation. *Br. J. Dermatol.* 2022; 186 (768): 13.

7. Яргунин С. А., Шойхет Я. Н., Пятаков С. Н. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 22. С. 120–128. [Yargunin S. A., Shoyhet Ya. N., Pyatakov S. N. Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better patient survival. *Medical Council*. 2022; 16 (22): 120–128. (In Russ.)]
8. Xu J. et al. Alcohol drinking, smoking, and cutaneous melanoma risk: Mendelian randomization analysis. *Gaceta Sanitaria*. 2023 Dec 4; 37: 102351. DOI: 10.1016/j.gaceta.2023.102351.
9. Тороповский А. Н. и др. Выявление широкого спектра мутаций гена BRAF для назначения таргетных препаратов для лечения меланомы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2023. Т. 13. № 1. С. 71–76. [Toropovskiy A. N. et al. Identification of a wide range of mutations in the BRAF gene for prescribing targeted drugs for the treatment of melanoma. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2023; 13 (1): 71–76. (In Russ.)]
10. Davis L. E., Shalin S. C., Tackett A. J. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer biology & therapy*. 2019; 20 (11): 1366–1379.
11. Sung W. W., Chang C. H. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2022; 34 (1): 1.
12. Семенкин А. А. и др. Таргетная терапия в онкологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 9 (205). С. 222–228. [Semyonkin A. A. et al. Targeted therapy in oncology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya*. 2022; 9–205: 222–228. (In Russ.)]
13. Robert C. et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (7): 626–636.
14. Дмитриевская М. И. и др. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в реализации противоракового иммунитета // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11. № 3. С. 93–99. [Dmitrievskaya M. I. et al. Rol ingibitorov immunnykh kontrol'nykh toчек v realizatsii protivorakovogo immuniteta. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2021; 11 (3): 93–99. (In Russ.)]
15. Ye Q. et al. Exosome-Derived microRNA: Implications in Melanoma Progression, Diagnosis and Treatment. *Cancers*. 2022; 15 (1): 80.
16. Шестаков А. В. и др. МикроРНК и их мишени: основы биоинформационного поиска // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19. № 6. С. 3–10. [Shestakov A. V. et al. MicroRNAs and their targets: fundamentals of bioinformatic search. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (6): 3–10. (In Russ.)]
17. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А., Измайлов А. А. Потенциал использования микроРНК в судебно-медицинской экспертизе // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20. № 3. С. 129–140. [Gareev I. F., Beilerli O. A., Izmajlov A. A. The potential of using microRNAs in forensic medical examination. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2021; 20 (3): 129–140. (In Russ.)]
18. Чулкова С. В. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы // Российский биотерапевтический журнал. 2019. Т. 18. № 4. С. 51–56. [Chulkova S. V. et al. Prospects of using microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of melanoma. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2019; 18 (4): 51–56. (In Russ.)]
19. Миронова О. Ю., Бердышева М. В., Елфимова Е. М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса // Евразийский кардиологический журнал. 2023. № 1 (42). С. 100–107. [Mironova O. Yu., Berdysheva M. V., Elfimova E. M. microRNAs: a clinician's view of the problem. Part 1. Background of the issue. *EvrAziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2023; 1–42: 100–107. (In Russ.)]
20. Luo Y. J. et al. Non-coding RNA in drug resistance of gastric cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019; 11 (11): 957.
21. Poursheikhani A. et al. Non-coding RNAs underlying chemoresistance in gastric cancer. *Cellular oncology*. 2020; 43: 961–988.
22. Liu D. et al. Exosomal microRNA-4535 of melanoma stem cells promotes metastasis by inhibiting autophagy pathway. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2023; 19 (1): 155–169.
23. Chevrollier A. et al. Adenine nucleotide translocase 2 is a key mitochondrial protein in cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta. (BBA)-Bioenergetics*. 2021; 1807 (6): 562–567.
24. Lee C. H. et al. Adenine nucleotide translocase 2 as an enzyme related to [18 F] FDG Accumulation in Various Cancers. *Molecular Imaging and Biology*. 2019; 21: 722–730.
25. Bround M. J., Bers D. M., Molkentin J. D. A 20/20 view of ANT function in mitochondrial biology and necrotic cell death. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020; 144: A3-A13.
26. Li T. et al. Mitochondrial PAK6 inhibits prostate cancer cell apoptosis via the PAK6-SIRT4-ANT2 complex. *Theranostics*. 2020; 10 (6): 2571.
27. Grosser J. A., Maes M. E., Nickells R. W. Characteristics of intracellular propagation of mitochondrial BAX recruitment during apoptosis. *Apoptosis*. 2021; 26 (1): 132–145.
28. Yan J. et al. VDAC oligomer pores: A mechanism in disease triggered by mtDNA release. *Cell Biology International*. 2020; 44 (11): 2178–2181.
29. Чубенко В. А. Терапевтические мишени опухолевого метаболизма // Практическая онкология. 2021. Т. 22. № 3. С. 183–192. [Chubenko V. A. Therapeutic targets of tumor metabolism. *Practical Oncology*. 2021; 22 (3): 183–192. (In Russ.)]
30. Zhang H. et al. Suppression of ANT2 by miR-137 inhibits prostate tumorigenesis. *Frontiers in Genetics*. 2021; 12: 687236.
31. Gouriou Y. et al. ANT2-mediated ATP import into mitochondria protects against hypoxia lethal injury. *Cells*. 2020; 9 (12): 2542.
32. Shibendra B. A. L. F. A., Pokharel K. L. K. Y. R. SUTP5H post-transcriptional silencing modulates PIN1 expression, inhibits tumorigenicity, and induces apoptosis of human breast cancer cells. *Cell Physiol. Biochem*. 2020; 54: 928–946.
33. Старцев В. Ю. и др. Современная молекулярная диагностика на основе микроРНК для прогноза поведения уротелиальной карциномы // Онкоурология. 2023. № 1. С. 151–159. [Startsev V. Yu. et al. Modern microRNA-based molecular diagnostics for predicting the behavior of urothelial carcinoma. *Onkourologiya*. 2023; 1: 151–159. (In Russ.)]
34. Misbah M. et al. Identification of novel miRNAs, targeting genes, signaling pathway, and the small molecule for overcoming oxaliplatin resistance of metastatic colorectal cancer. *BioMed Research International*. 2022 Sep 19: 2022: 3825760. DOI: 10.1155/2022/3825760.
35. Fitzpatrick C. et al. Mitochondrial ncRNA targeting induces cell cycle arrest and tumor growth inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cells through reduction of key cell cycle progression factors. *Cell Death & Disease*. 2019; 10 (6): 423.

## ЖИРОВАЯ ЭМБОЛИЯ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Горелкина В. И., Чижикова И. О., Горностаев Д. В., Шигеев В. Б., Шигеев С. В.

ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия (115516, г. Москва, Тарный пр-д, 3), e-mail: v.gorelkina@gmail.com

**Синдром жировой эмболии (СЖЭ) – осложнение, морфологически характеризующееся закупоркой кровеносных сосудов жировыми эмболами, развивающееся чаще всего вследствие травматических повреждений трубчатых костей и разможения подкожно-жировой клетчатки, и имеющее высокий процент летальности. Частота развития СЖЭ зависит от комплекса факторов: характера травмы, общей реактивности организма, наличия сопутствующей патологии. Патоморфоз СЖЭ сложен и до сих пор является предметом дискуссий. В судебной медицине диагностика данного синдрома строится на анализе макроскопических и клинических данных. Окончательная его верификация возможна только при микроскопическом исследовании легких, головного мозга, сердца и почек. В представленной работе приведены анализ существующих методик окраски и оценка существующих полуколичественных систем анализа. На основании анализа сделаны выводы о наиболее перспективных методах посмертной диагностики СЖЭ.**

Ключевые слова: тупая травма, жировая эмболия, синдром жировой эмболии, методы окраски, жировой эмбол, судебная медицина.

## FAT EMBOLISM: HISTORY AND MODERN DEVELOPMENT OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS

Gorelkina V. I., Chizhikova I. O., Gornostaev D. V., Shigeev V. B., Shigeev S. V.

Bureau of Forensic Medical Expertise of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia (115516, Moscow, Tarny Passage, 3), e-mail: v.gorelkina@gmail.com

**Fatty embolism syndrome (FES) is a complication, that is morphologically characterized by embolization of blood vessels with fatty globules, which develops most often due to traumatic injuries of bones and crushing of subcutaneous fat, and has a high mortality rate. The frequency of FES depends on a long list of factors: the nature of the injury, the general reactivity of the body, the presence of comorbidities. The pathomorphosis of FES is complex and is still the subject of discussion. In forensic medicine, the diagnosis of this syndrome is based on the analysis of macroscopic and clinical data. The final verification is possible only with microscopic examination of the lungs, brain, heart and kidneys. The present paper provides an analysis of existing staining techniques and an assessment of existing semi-quantitative analysis systems. Based on the analysis, we conclude about the most perspective methods of postmortem diagnosis of FES.**

Keywords: blunt trauma, fat embolism, fat embolism syndrome, staining methods, fat emboli.

### Введение

Травма тупыми предметами является одной из наиболее часто встречающихся насильственных причин смерти. В ряде случаев она сопровождается или осложняется жировой эмболией (ЖЭ). Судебно-медицинская диагностика последней играет важное значение в определении танатогенеза. Основными методами посмертной диагностики данного состояния является гистологическое определение жировых эмболов в различных органах, прежде всего в легких, и определение степени их накопления в тканях. В существующих методических рекомендациях имеют место неоднородность и большая вариативность шкал оценки ЖЭ, а также применимость их к современному лабораторному оснащению, что в ряде случаев может привести к разным экспертным мнениям, к примеру, при изучении одного и того же препарата при использовании разных моделей микроскопов. Кроме того, существуют определенные трудности с выявлением жировых эмболов в материале, находящемся в парафиновых блоках. В связи с этим нами предпринята попытка изучить текущую методическую базу по данному вопросу, применяемые методики окраски гисто-

логического материала, оценить полуколичественные методы текущего анализа и предположить возможные методы идентификации, основанные на искусственном интеллекте.

Жировая частица диаметром от 6 мкм до 154 мкм является показателем ЖЭ [1]. Также могут быть использованы другие термины: жировая глобулемия, жировая гиперглобулемия, жировая гиперглобулинемия [2]. В нормальных условиях в крови здорового человека могут присутствовать жировые включения диаметром до 1 мкм. Вследствие получения травмы или любой другой причины, способствующей развитию жировой эмболии, количество включений увеличивается, формируются глобулы. Таким образом, жировая эмболия возможна только лишь при накоплении и циркуляции в крови необходимого количества крупных глобул жира. Однако достоверно нельзя сказать, какой конкретный объем жировых глобул должен спровоцировать развитие синдрома жировой эмболии [3].

Жировая эмболия – это состояние, характеризующееся попаданием в просвет сосудов жировых эмболов. Развитие ЖЭ не зависит от характера и тяжести травмы,

но связано с общей реактивностью организма и наличием фоновых заболеваний.

Впервые ЖЭ упоминается в 1862 году, а сам термин предложен F. A. Zenker, обнаружившим капли жира в капиллярах легких пациента, скончавшегося в результате скелетной травмы, однако сам автор отнес эмболы к желудочному содержимому. В 1862 году R. Wagner описал ЖЭ в легком у пациента с приемией, и в течение нескольких последующих лет существовала путаница между ЖЭ и эмболическими абсцессами. В это время интерес к данной области значительно возрос, и Вирхов провел эксперименты, связанные с ЖЭ, на собаках (в 1862 и 1865 годах). В том же году Wagner сообщил о 48 случаях эмболии, среди которых было много случаев с переломами. Термин «синдром жировой эмболии» (СЖЭ) был впервые использован у живого человека E. von Bergmann в 1873 году для обозначения клинического состояния, характеризующегося системным появлением ЖЭ в крови с дисфункцией нескольких органов, включая легкие и мозг. В конце XIX века мнение о том, что ЖЭ неизбежно приводит к летальному исходу или является одной из причин смерти, было оспорено. Было признано, что ЖЭ часто встречается после переломов. В 1924 году H. Gauss классифицировал ЖЭ по клиническим признакам на три формы: 1) респираторная форма, обусловленная легочной эмболией и проявляющаяся респираторными симптомами и признаками; 2) кардиальная форма, обусловленная эмболией мелких коронарных сосудов с тахикардией, одышкой и гипотонией; 3) церебральная форма, обусловленная церебральной эмболией [4]. Исследования продолжались на протяжении всего XX века, и клинические особенности СЖЭ были подтверждены результатами аутопсий. ЖЭ обнаруживали и в нетравматических случаях, но причины СЖЭ все еще не до конца были очевидны. С 1970-х годов ее часто связывали с методами искусственной вентиляции легких. Поэтому было неясно, являются ли ранний СЖЭ или искусственная вентиляция легких одними из основных причин легочных осложнений после фиксации перелома. Было признано, что изменения давления во время искусственной вентиляции легких являются одной из причин разрушения эндотелия, развития пневмоторакса и остро-го респираторного-дистресс-синдрома. Аналогичным образом, первые диагностические подходы к дифференциации вентилятор-ассоциированных осложнений и СЖЭ основывались на прямом доказательстве повышенного содержания жира в системной циркуляции, что на деле могло быть транзитным явлением.

*Клиническая картина.* ЖЭ сопровождает механическую травму, чаще всего переломы длинных костей и таза. Она может наблюдаться при травме мягких тканей без перелома костей и после эндопротезирования [5, 6]. Возникает также на фоне ожоговой и декомпенсированной болезни, после операций по липосакции, сердечно-легочного шунтирования, на фоне сахарного диабета, кортикостероидной терапии или парентеральной инфузии липидов, при проведении контрастной рентгенографии (в частности, мочевого пузыря и почечных лоханок), после проведения реанимационных мероприятий с переломом ребер [7, 8]. Были зафиксированы случаи обнаружения ее при серповидноклеточной анемии, геморрагическом панкреатите и отравлении четыреххлористым углеродом. При серповидноклеточных заболеваниях ЖЭ возникает в результате некроза костного мозга [9]. При панкреатите происходит некроз жировой ткани. Сообщалось также о ЖЭ при массивном печеночном некрозе с жировым перерождением печени,

что ассоциировалось с отравлением четыреххлористым углеродом, который также вызывает жировое перерождение печени [10]. Однако ни в одном из этих случаев ЖЭ не являлась причиной смерти.

Согласно современным представлениям, СЖЭ может развиваться как подострая мультисистемная реакция, которая обычно проявляется началом неспецифических симптомов, таких как тахикардия, тахипноэ и лихорадка, иногда через несколько дней после первичной травмы. В отечественной практике существует общепринятая классификация А. Ю. Пащука и А. В. Ивановой 1982 года по времени развития: молниеносная (смерть в течение первых нескольких минут), острая форма (спустя несколько часов после травмы), подострая форма (латентный период от 12 часов и больше), встречающаяся чаще всего, что подтверждается современными клиническими исследованиями. Впоследствии полностью развившийся синдром может включать легочную недостаточность, неврологические симптомы и возможное развитие полиорганной недостаточности. Симптомы, следующие за острой ЖЭ, могут варьировать между субклиническими изменениями (например, обнаружение жировых глобул в артериолах сетчатки) и фульминантной острой легочной недостаточностью с последующей полиорганной недостаточностью. Позднее эти диагностические критерии были модифицированы путем включения альтернативных индексов, были предложены и другие системы подсчета баллов, в частности, J. Vedrinne в 1982 году [11], S. Schoufeld в 1983 году [12], B. Lindeque в 1987 году [13], ни одна из которых не была валидирована проспективно. Наиболее широко признанные диагностические критерии были введены A. Gurd и R. Wilson в 1972 году [14]. Считается, что минимум два «больших» положительных критерия плюс один «малый» критерий или четыре положительных «малых» критерия свидетельствуют о СЖЭ. К «большим» критериям относятся петехиальная сыпь, гипоксемия, лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), нарушения сознания [15, 16]. Впоследствии были добавлены методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии, которые отчасти заменили методы, напрямую устанавливающие наличие жира в сосудистой системе [17]. Острая ЖЭ во время рассверливания при свежих переломах бедренной и большеберцовой костей, патологических поражениях бедренной кости, гемипартропластике бедра была выявлена у 88% пациентов с помощью интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии [18]. Подобным же образом в литературе широко варьируются как данные по частоте возникновения СЖЭ от 0,8 до 23%, так и смертность от нее в пределах 1–20% [19–21].

*Патогенез.* Патогенез ЖЭ остается предметом дискуссий. В 1920-х годах были сформулированы две основные теории: механическая теория H. Gauss [22] и биохимическая теория E. Lehman и R. Moore [23]. Gauss придерживался мнения, что травма жировой ткани, разрыв вен в зоне повреждения, а также «некий механизм, который вызовет прохождение свободного жира в открытые концы кровеносных сосудов» могут спровоцировать ЖЭ. В современном варианте данная теория предполагает, что обструкция системного сосудистого русла жировыми эмболами возникает в результате прямого выброса костного мозга в венозную систему после травмы. Повышенное интрамедуллярное давление после травмы приводит к выбросу жира через открытые венозные синусы, а эмболизированный жир закупоривает капиллярные русла. Хотя это объясняет эмболию в легочных капиллярах, теория не объясняет системную эмболию. Было доказано, что у пациен-

тов с системной ЖЭ отсутствует открытое овальное окно [24].

Lehman и Moore предположили, что плазменные ферментные системы мобилизуют жир из запасов организма, что приводит к образованию каплей. Согласно этой теории, воспалительная реакция на травму вызывает высвобождение свободных жирных кислот из костного мозга в венозную систему. Повышенное содержание свободных жирных кислот, а также медиаторов воспаления приводит к повреждению капилляров. Повышение уровня свободных жирных кислот связали с гипоксемией. Также было доказано, что свободные жирные кислоты вызывают воспаление в легких.

Советская ученая Т. С. Лавринович с соавторами в 1979 г. [25] предложила новую обобщенную теорию. Посттравматическая дислипидемическая коагулопатия – состояние, при котором происходит нарушение обмена жира в организме одновременно с нарушением свертывающих систем. Высокое содержание различных фракций комплемента и клеточных составляющих в сосудистом русле обуславливает каскадную коагуляцию с развитием внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови. Независимо от механизма, инициирующего ЖЭ, конечным результатом является системная воспалительная реакция с развитием острого повреждения легких. Морфологические изменения в легких зависят от времени, которое прошло с момента попадания эмболов в кровоток пострадавшего. При быстрой смерти от травмы в легких обнаруживаются очаги эмфиземы, ателектазы, эмболы в одиночных капиллярах. При смерти в первые часы после травмы отмечаются неравномерное кровоснабжение, эмболы в артериолах и капиллярах, краевое стояние лейкоцитов. Уже через шесть часов после травмы ЖЭ в малом круге кровообращения хорошо выражена и могут наблюдаться очаги смешанного экссудативного пневмонита. Воспалительный процесс в данном случае объясняется наличием очагов ишемии вследствие закупорки сосудов эмболами (чем объемнее эмболия, тем обширнее участки ишемии), которые с течением времени могут дополнительно нагноиться. В почке жировые эмболы обнаруживаются по большей части в гломерулярных капиллярах и приносящих артериолах. Жировые эмболы в головном мозге обнаруживаются в поверхностных кортикальных отделах мозжечка, больших полушарий. Здесь также последовательно происходят ишемия, кровоизлияния (3-и сутки), некроз (5–7-е сутки с момента травмы). В миокарде эмболы локализуются в местах ветвления венечных артерий и в капиллярах [26–28].

Жировые эмболы состоят из простых жиров, но, по некоторым данным, в их составе обнаруживался свободный и этерифицированный холестерин [29]. Эмболы обычно представлены гомогенными массами из адипоцитов, но периодически могут включать и фрагменты костного мозга. Жир обладает меньшим коэффициентом поверхностного натяжения, чем у крови, поэтому на границе раздела фаз формируется мениск с выпуклостью, обращенной в сторону крови. Продвижение эмбола по сосуду определяется обратной квадратичной зависимостью между силами сцепления менисков жировых глобул со стенками сосудов и величиной их диаметра, то есть сцепление тем меньше, чем больше капли жира [30].

**Макроскопические признаки.** Макроскопическая картина главным образом опирается на имеющиеся анамнестические данные из медицинских документов, содержащие обстоятельства травмы и клинические признаки, указывающие на наличие СЖЭ. Имеются данные о том, что петехиальная сыпь и кровоизлияния в сетчат-

ку глаза могут появляться на 2–3-и сутки у пациентов, находящихся на ИВЛ. Локализация сыпи чаще связана с верхней частью туловища, включая лицо, шею, руки, переднюю поверхность груди, наружные отделы органов дыхания и пищеварения [31]. При исследовании трупа можно провести пробу на ЖЭ легких Райского: ножницами вырезать тонкий фрагмент легочной ткани, расправить его на предметном стекле в 1–2 каплях воды, прижать покровным или другим предметным стеклом и рассмотреть под микроскопом при небольшом увеличении. При наличии ЖЭ в сосудах видны резко контурированные, блестящие колбасовидные образования – жир. Дополнительно при секционном исследовании легких в субплевральных отделах отмечаются гнездные гемorragии, имеющие четкие перифокальные границы, участки острой эмфиземы с чередованием западения легочной паренхимы, характерный жирный блеск в крови при исследовании сосудов среднего и крупного звена [32]. Также исследуется трупная венозная кровь с помощью самых разнообразных методов: обнаружение глобул в плазме (желатин + окраска 1%-ной осмиевой кислотой или суданом II), в сыворотке (фильтрация + окраска суданом III), флюоресцентная микроскопия (окраска фосфином 3R), микроскопия в темном поле с иммерсионным объективом. Исследуются жировые глобулы в моче – при условии соблюдения сроков после травмы 2–4-е сутки – 4–6 дней – время появления и исчезновения жира в моче.

В актуальное время золотым стандартом в микроскопической диагностике ЖЭ является необходимым исследование легких, почек и головного мозга, в ряде случаев и сердца.

Для качественного гистологического результата необходимо правильно забрать материал для исследования. Считается, что фрагменты для исследования необходимо брать из разных отделов легких [33], предварительно обезжирив нож. В остальном технология забора материала для гистологии не отличается от стандартного метода, описанного в методических рекомендациях «Методика проведения судебно-гистологической экспертизы»: «...фрагменты внутренних органов и тканей трупа (его частей) вырезают острым ножом оптимальной площадью фрагментов ткани 2–3 см<sup>2</sup>, толщиной около 1,5 см, непосредственно с лезвия ножа их погружают в фиксатор. Рыхлае, легко распадающиеся ткани и массы берут на нож, помещают в марлевый кювет и погружают в фиксирующую жидкость. При изъятии материала от трупа не следует скоблить поверхность фрагментов, особенно слизистую и серозную оболочки <...> Вырезанные фрагменты помещают в 10%-ный раствор забуференного нейтрального формалина <...> Выполнение требования о наилучшем виде анатомического строения образцов достигается их правильной ориентацией и определением границ кусочка с захватом, по возможности, всех слоев органа или ткани. ...» [34].

**Патоморфология.** Гистологическое обнаружение ЖЭ легких десятилетиями использовалось в судебно-медицинской практике для демонстрации прижизненности травмы, поскольку сердечная деятельность необходима, чтобы обеспечить транспорт жировых эмбол в легкие [35].

Для гистологической диагностики ЖЭ используются различные методы. Обычно это световая микроскопия или, реже, электронная, или, в последнее время, конфокальная микроскопия. Хотя последние и представляют собой довольно перспективную технологию для исследования ЖЭ, они сложны в обслуживании и по-

этому не доступны для большинства диагностических лабораторий. Наряду с этим использования классических гистологических рутинных методов достаточно, чтобы правильно постановить диагноз.

Суданы – группа растворимых жирорастворимых красителей, с помощью которых и происходит обнаружение липидов в клетках и тканях. К ним относятся Судан черный, Судан III, Судан IV (шарлах красный) и некоторые другие. В ряде случаев для окраски жиров могут также использоваться сульфат нильский голубой, осмиевая кислота или раствор масляного красного O, которые, как утверждается, дают более качественные результаты. Окрашивание липидов представляет собой физический процесс растворения [36].

В современной отечественной практике распространено применение Судана III и шарлаха красного. Все выявленные жиры интенсивно окрашиваются в оранжево-красный цвет. Стоит отметить и важные нюансы в обработке материала. Первым этапом происходит формалиновая фиксация. Далее, после промывки водой сразу изготавливаются срезы на замораживающем микротоме. Стандартные методы заливки в данном случае не подходят из-за способности эфира, ксилола и крепких спиртов растворять и извлекать жиры из клеток. Препараты заключают в коллоидные среды (например, глицерин или глицерин-желатин). Еще одним важным практическим фактором является выпадение Судана в осадок в виде красных кристаллов при длительном хранении препаратов. Во избежание подобного эффекта используются специальные монтирующие среды на водной основе.

В целом использование методов окраски замороженных срезов обеспечивает меньший риск для здоровья, но дает более низкое качество конечного результата и меньшую специфичность по сравнению с методами, основанными на парафиновой фиксации [37]. В иностранной практике для качественной визуализации ЖЭ чаще применяется окраска тетраоксидом осмия (OsO<sub>4</sub>) [38]. С учетом вышесказанного о растворимости липидов в спиртах ткани, фиксированные формалином, перед заливкой в парафин обрабатывают OsO<sub>4</sub> для стабилизации липидов в материале. При всех плюсах тетраоксид осмия по современным стандартам безопасности

крайне токсичен [39], обладает плохой проникающей способностью и, помимо прочего, дорогой, что осложняет его применение в качестве рутинного метода. Рядом авторов был предложен альтернативный метод фиксации с использованием хромовой кислоты. Путем взаимодействия с хромом и окисления ненасыщенных жиров эмболы преобразуются в металлоорганические комплексы, нерастворимые в органических растворителях.

Диагностика ЖЭ основана на гистологическом выявлении жировых эмболов в сосудистом русле. Однако важно не только оценивать наличие эмболов в срезе, но и определять степень поражения. На данный момент не существует единой общепринятой системы оценки ЖЭ. Предыдущие исследования в литературе традиционно оценивали ее с использованием полуколичественных индексов, которые основаны на мануальном подсчете эмболов, обнаруженных в анализируемом срезе ткани. Так, в 1977 г. В.И. Адкин предложил методику микроскопической оценки на основе подсчета количества жировых эмболов в сосудах 10 полей зрения гистологического среза при увеличении микроскопа в 56 раз (окуляр 7, объектив 8) [40]. Таким образом, эмболия по малому кругу кровообращения классифицировалась на незначительную (5–10 эмболов), слабую (11–30 эмболов), умеренную (31–100 эмболов), сильную (101–200 эмболов), очень сильную (более 200). В 2016 году Е.И. Филиппенко и соавторы [41] описали свою попытку модернизировать методику Адкина путем пересчета необходимой диагностической площади среза с учетом изменений современной техники (стандартно используемое увеличение ×100). Авторы пришли к выводу, что такой единицей площади является 2 см<sup>2</sup>, что соответствует двум стандартным срезам легких 1×1 см.

В иностранной практике в разное время предлагались критерии J. Mason 1962, G. Falzi 1964, для оценки по малому кругу кровообращения, А.З. Блажко в своей работе 1973 года модифицировал критерии Falzi (таблица). Тем не менее все эти системы – полуколичественные, то есть основаны на субъективной оценке наблюдателя, не учитывают объем эмболии (что может сыграть роль в оценке степени тяжести) и общую площадь среза исследуемого препарата.

Таблица

Сравнение методик визуальной оценки степени жировой эмболии по малому кругу кровообращения

Степень	Оценка по Mason [45]	Оценка по Falzi [46]	Оценка по А.З. Блажко [47]
0	Отсутствие эмболов	Точечные, случайные, не в каждом поле зрения	–
I – слабая	Эмболы обнаруживаются не с первого раза, в 2–3 полях зрения	Каплевидные, случайные, в каждом поле зрения	Единичные эмболы в капиллярах во всем препарате при малом увеличении
II – умеренная	Эмболы легко обнаруживаются	Округлые или вытянутые, несколько штук, распределены по всем полям зрения	От 1 эмбола в поле зрения малого увеличения до 1 эмбола в поле зрения при большом увеличении
III - сильная	Эмболы присутствуют в большом количестве	Разветвленные, многочисленные, распределены по всем полям зрения	От 1 до 3 эмболов в поле зрения при большом увеличении
IV	Эмболы присутствуют в фатальной концентрации	–	–

Кроме необходимости использования объективных количественных шкал, стоит проблема выбора наименее токсичного и в то же время наиболее эффективного метода. В одной из работ было проведено сравнение методов окраски замороженных срезов тетраоксидом осмия

и раствором масляного красного, однако исследование проводилось на основе визуальной оценки, а не путем количественного сравнения [42]. В 2020 году М. Arregui с соавторами [43] провели качественное и количественное исследование способности хромовой кислоты, тетр-

оксида осмия и масляного красного интенсивно окрашивать эмболы и одинаково хорошо их обнаруживать. Гистологическая оценка полученных материалов проводилась путем световой микроскопии, каждый участок легочной ткани был разделен на некоторое количество микроскопических полей (МП) с увеличением  $\times 100$  (окуляр  $\times 10$  и объектив  $\times 10$ ) с формированием условной цены деления  $100 \text{ МП} = 1\,920\,000$  пикселей. Затем с помощью статистического метода бутстреп было определено количество условной площади  $100 \text{ МП}$  ( $n$ ), которое нужно учитывать для каждого участка ткани. В соответствии с общей площадью каждого препарата метод дал результат от 14 до 20  $100 \text{ МП}$ , которые в случайном порядке были отобраны и сфотографированы. В результате исследователи получили  $n$  – количество из  $100 \text{ МП}$  (уже в формате фотографий), каждая из которых имела площадь ЖЭ в пикселях. В зависимости от метода окраски эмболы визуализировались как окрашенные капли в просветах капилляров и артериол. Площадь, занимаемая жировыми эмболами в каждом из  $100 \text{ МП}$ , пересчитывалась в количество пикселей с помощью программы обработки изображений. Отбор материала проводился вручную, поскольку не все эмболы были однородно окрашены и не все черные (в методике с использованием тетроксид осмия) или красные участки (в методике с использованием замороженной и хромовой кислоты) были жировыми эмболами. Было выведено уравнение для сравнительной оценки способности каждой методики к обнаружению эмбол в исследуемых участках. В результате статистически значимой качественной разницы в обнаружении жировых эмбол между этими тремя техниками обнаружено не было. Однако среди трех методов тетроксид осмия и хромовая кислота показали более высокое качество окрашивания жировых эмболов по сравнению с методом замороженного среза, который является наименее токсичным. В первом случае интенсивность окрашивания

была выше, а эмболы имели четко очерченные границы, точно определяющие их расположение в артериях и артериолах, в отличие от третьего метода, в котором липиды имели тенденцию к перемещению во время обработки ткани, поскольку они не были предварительно зафиксированы.

В последнее время для диагностики прижизненности также используются методы иммуногистохимии, а именно анти-CD-61 антитела, визуализирующие агрегацию тромбоцитов по краям жировых глобул и абсорбирующийся на их поверхности фибриноген [44]. Эффективность данного метода доказана как клинически, так и гистологически, однако в судебно-медицинской практике используется крайне редко.

### Заключение

ЖЭ продолжает оставаться сложным, не до конца исследованным явлением, что открывает возможности для дальнейшего ее изучения. В частности, наиболее распространенные в странах СНГ методы оценки степени ЖЭ, используемые в ежедневной практике судебно-медицинскими экспертами, несовершенны, так как продолжают опираться на субъективное визуальное восприятие феномена эмболии экспертом. В свою очередь, предложенные некоторыми группами авторов методики, основанные на математической модели, могут оказаться перспективными для использования. Интерес также представляют методы машинного и глубокого обучения, которые во многом могут потенциально упростить и объективизировать процесс подтверждения и установления степени ЖЭ.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Watson A.J. Genesis of fat emboli. *Journal of Clinical Pathology*. 1970; 4: 132–142. doi.org/10.1136/jcp.s3-4.1.132.
2. Габдуллин М.М. Ранняя диагностика и лечение синдрома жировой эмболии у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 2020. [Gabdullin M.M. Rannaya diagnostika i lechenie sindroma zhirovoi embolii u patsientov s tyazholoi travmoi nizhnikh konechnostei [dissertation]. Moscow, 2020. (In Russ.)] Доступно по: rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Dissert/17/d\_gabdullin\_mm.pdf. Ссылка активна на 29.12.2023.
3. Доросевич А.Е., Дмитриев И.В. Морфологическая диагностика жировой эмболии // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. № 1. С. 43–47. [Dorosevich A.E., Dmitriev I.V. Morphological diagnosis of fat embolism. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 1: 43–47. (In Russ.)] doi.org/10.17116/sudmed201659143-47.
4. Hughes S.P., Reichert I.L., Mc Carthy I.D. Biological effects of intramedullary reaming. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume vol. 75, 6 (1993): 845–7. doi.org/10.1302/0301-620X.75B6.8245068.
5. Гранкин И.О., Сайфуллин Р.Р., Агафонова А.А., Гудалина А.А. Жировая эмболия как осложнение при операциях на трубчатых костях нижних конечностей // Гений ортопедии. 2023. Т. 29. № 4. С. 357–361. [Grankin I.O., Saifullin R.R., Agafonova A.A., Gudalina A.A. Fat embolism as a complication during surgery on the tubular bones of the lower extremities. *Genii ortopedii*. 2023; 29 (4): 357–361. (In Russ.)] doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-4-357-361.
6. Dalavayi S., Prahlow J.A. Sudden death during hip replacement surgery: A case series. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2019; 66: 138–143. doi.org/10.1016/j.jflm.2019.06.010.
7. Панков И.О., Сиразитдинов С.Д. Синдром жировой эмболии как основная причина летальности при тяжелой политравме // Современные проблемы науки и образования. 2015; 2–1. [Pankov I.O., Sirazitdinov S.D. Fatty embolism syndrome as the main cause of mortality in severe polytrauma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 2–1. (In Russ.)]
8. Taviloglu K., Yanar H. Fat embolism syndrome. *Surgery Today*. 2007; 37 (1): 5–8. doi.org/10.1007/s00595-006-3307-5.
9. Tsitsikas D.A., Vize J., Abukar J. Fat Embolism Syndrome in Sick Cell Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (11): 3601. doi.org/10.3390/jcm9113601.
10. Яковлев В.Н., Марченков Ю.В., Панова Н.С. и др. Жировая эмболия // Общая реаниматология. 2013. Т. 9. № 4. С. 50. [Yakovlev V.N., Marchenkov Yu.V., Panova N.S. et al. Fat Embolism. *General Reanimatology*. 2013; 9 (4): 50. (In Russ.)] doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-50.
11. Vedrinne J.M., Guillaume C., Gagnieu M.C. et al. Bronchoalveolar lavage in trauma patients for diagnosis of fat embolism syndrome. *Chest*. 1992; 102 (5): 1323–1327. doi.org/10.1378/chest.102.5.1323/
12. Schonfeld S.A., Ploysongsang Y., Di Lisiso R. et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. A prospective study in high-risk patients. *Annals of Internal Medicine*. 1983; 99 (4): 438–443. doi.org/10.7326/0003-4819-99-4-438.
13. Lindeque B.G., Schoeman H.S., Dommissie G.F. et al. Fat embolism and the fat embolism syndrome. A double-blind therapeutic study. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume, 1987; 69 (1): 128–131. doi.org/10.1302/0301-620X.69B1.3818718.
14. Gurd A.R. and Wilson R.I. (1974) 'The fat embolism syndrome'. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume, 56-B (3), 408–416. doi.org/10.1302/0301-620X.56b3.408.
15. Певнев А.А., Яковлев А.Ю., Белоус М.С. и др. Прогностические признаки жировой эмболии. Исследование «случай – контроль» // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. № 1. С. 143–149. [Pevnev A.A., Yakovlev A.Yu., Belous M.S. et al. Prognostic signs of a fat embolism. The case-control study. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A.I. Saltanova*. 2021; (1): 143–149. (In Russ.)] doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-143-149.

16. Карпов В.О., Клеина И.В., Казаков С.П. и др. Синдром жировой эмболии: выбор и эффективность методик лабораторной диагностики // Российский медико-социальный журнал. 2019. № 2. С. 71–82. [Karpov V.O., Kleina I.V., Kazakov S.P. et al. Fat embolism syndrome: selection and effectiveness of laboratory diagnostic technique. *Rossiiskii mediko-sotsial'nyi zhurnal*. 2019; 2: 71–82. (In Russ.)] doi.org/10.35571/RMSJ.2019.2.006.
17. Newbiggin K., Souza C.A., Torres C. et al. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respiratory Medicine*. 2016; 113: 93–100. doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.018.
18. Christie J., Robinson C.M., Pell A.C. et al. Transcardiac echocardiography during invasive intramedullary procedures. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. British volume, 1995; 77-B (3), 450–455. doi: 10.1302/0301-620x.77b3.7744935.
19. Tsai I.T., Hsu C.J., Chen Y.H. et al. Fat embolism syndrome in long bone fracture-clinical experience in a tertiary referral center in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association*. JCMA. 2010; 73 (8): 407–410. doi.org/10.1016/S1726-4901(10)70088-5.
20. Prakash S., Sen R.K., Tripathy S.K. et al. Role of interleukin-6 as an early marker of fat embolism syndrome: a clinical study. *Clinical orthopaedics and related research*. 2013; 471 (7): 2340–2346. doi.org/10.1007/s11999-013-2869-y.
21. Rodríguez F. Pulmonary emboli of bone marrow associated with femoral fracture in a calf. *Journal of Applied Animal Research*. 2016; 44 (1): 406–408. doi.org/10.1080/09712119.2015.1091347.
22. Gauss H. The pathology of fat embolism. *Archives of Surgery*. 1924; 9 (3): 593–605. doi.org/10.1001/archsurg.1924.01120090110007.
23. Lehman E.P., Moore R.M. Fat embolism: including experimental production without trauma. *Archives of Surgery*. 1927; 14 (3): 621–662. doi.org/10.1001/archsurg.1927.01130150002001.
24. Nijsten M.W., Hamer J.P., ten Duis H.J., Pasma J.L. Fat embolism and patent foramen ovale. *Lancet (London, England)*, 1989; 1 (8649), 1271. doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92370-2.
25. Лавринович С.Т., Лиена М.Э., Слущкий П.И. Липиды и свертывание крови после повреждений костей. Рига: Зинатие, 1979. 190 с. [Lavrinoich S.T., Liepa M.Ye., Slutsky P.I. Lipidy i svertyvanie krovi posle povrezhdenii kostei. Riga: Zinatie; 1979. (In Russ.)]
26. Ожегов В.К., Духовник Н.А., Юневич Г.В., Силч А.И. Жировая эмболия // Медицина неотложных состояний. 2007. Т. 5. № 12. С. 96–98. [Ozhegov V.K., Duhovnik N.A., Yunevich G.V., Silich A.I. Fatty embolism. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 5 (12): 96–98. (In Russ.)] Доступно по: mif-ua.com/archive/article/1739. Ссылка активна на 29.12.2023.
27. Хвасько С.В., Зарахович А.Э., Кудина О.А. Некоторые особенности и актуальные проблемы этиологии, микроскопической диагностики жировой эмболии // Вопросы криминологии, криминологии и судебной экспертизы. 2022. Т. 1. № 51. С. 133–138. [Hvas'ko S.V., Zarakhovich A.Ye., Kudina O.A. Some features and actual problems of etiology, microscopic diagnosis of fatty embolism. *Voprosy kriminologii, kriminalistiki i sudebnoi ekspertizy*. 2022; 1 (51): 133–138. (In Russ.)]
28. Давыдовский И.В. Общая патология человека. Москва: Медицина, 1969. 612 с. [Davydovsky I.V. *Obshchaya patologiya cheloveka*. Moscow: Meditsina; 1969. 612p. (In Russ.)]
29. Lequire V.S., Shapiro J.L., Lequire C.B. et al. A study of the pathogenesis of fat embolism based on human necropsy material and animal experiments. *The American journal of pathology*. 1959; 35 (5): 999–1015. Доступно по:.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934837/. Ссылка активна на 29.12.2023.
30. Желтиков Д.И. Хирургическое лечение переломов при жировой эмболии: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва, 2014. [Zheltikov D.I. *Khirurgicheskoe lechenie perelomov pri zhirovoy emboli* [dissertation]. Moscow, 2014. (In Russ.)]
31. Давыдова Н.С., Шень Н.П., Болтаев П.Г. и др. Синдром жировой эмболии при скелетной травме: особенности диагностики, экономические аспекты и роль неинвазивной вентиляции легких в интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4. С. 60–63. [Davydova N.S., Shen' N.P., Boltaev P.G. et al. Fat embolism in skeletal trauma: particularities of the diagnosis, economic aspects and the role of non-invasive ventilation in intensive care. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; 4: 60–63. (In Russ.)]
32. Долгова О.Б., Терентьева Е.С. Синдром жировой эмболии как клиническая и морфологическая проблема (литературный обзор) // Вятский медицинский вестник. 2020. № 1 (65). С. 100–106. [Dolgova O.B., Terentieva E.S. Fat embolism syndrome clinical and morphological problem (literature review). *Vyatkskii meditsinskii vestnik*. 2020; 1–65: 100–106. (In Russ.)] doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10068.
33. Авдеев М.И. Курс судебной медицины. М.: Юриздат, 1959. 711 с. [Avdeev M.I. *Kurs sudebnoi meditsiny*. Moscow: Yurizdat; 1959. (In Russ.)]
34. Федуллова М.В., Богомолов Д.В., Витер В.И., Волочай А.С. Методика проведения судебно-гистологической экспертизы. Методические рекомендации. Москва: 2024. [Fedullova M.V., Bogomolov D.V., Viter V.I., Volochaj A.S. *Metodika provedeniya sudebno-gistologicheskoi ekspertizy*. Methodological recommendations. Moscow: 2024. (In Russ.)]
35. Singh S., Goyal R., Baghel P.K., Sharma V. Fat embolism syndrome: A comprehensive review and update. *Journal of Orthopaedics and Allied Sciences*. 2018; 6: 56–63. doi.org/10.4103/joas.joas\_18\_18.
36. Horobin R.W. Biological staining: mechanisms and theory. *Biotechnic & Histochemistry*. 2002; 77 (1): 3–13. doi.org/10.1080/bih.77.1.3.13.
37. Гушин Я.А. Применение дополнительных гистологических методов окраски в доклинических исследованиях // Лабораторные животные для научных исследований. 2019; 4–7. [Gushhin Ya.A. Application of additional histological staining methods in preclinical studies. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019; 4–7. (In Russ.)] doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-07.
38. Mudd K.L., Hunt A., Matherly R.C. et al. Analysis of pulmonary fat embolism in blunt force fatalities. *The Journal of trauma*. 2000; 48 (4):711–715. doi.org/10.1097/00005373-200004000-00020.
39. United Nations. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS): Seventh revised edition, 2017. doi.org/10.1265/ jjh.65.5.
40. Адкин В.И. Судебно-медицинская оценка травматической жировой эмболии: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Барнаул, 1976. [Adkin V.I. *Sudebno-meditsinskaya otsenka travmaticheskoi zhirovoy emboli* [dissertation]. Barnaul, 1976. (In Russ.)]
41. Филиппенкова Е.И., Крупин К.Н., Кислов М.А. Гистологическое выявление и оценка степени жировой эмболии малого круга кровообращения в современной судебно-медицинской практике // Судебная медицина. 2016. Т. 2. № 2. С. 90–91. [Filippenkova E.I., Krupin K.N., Kislov M.A. Histological detection and assessment of the degree of fatty embolism of the small circle of blood circulation in modern forensic practice. *Sudebnaya meditsina*. 2016; 2 (2): 90–91. (In Russ.)]
42. Arregui M., Bernaldo de Quirós Y., Saavedra P. et al. Fat Embolism and Sperm Whale Ship Strikes. *Frontiers in Marine Science*. 2019; 6: 379. doi.org/10.3389/fmars.2019.00379.
43. Arregui M., Fernández A., Paz-Sánchez Y. et al. Comparison of Three Histological Techniques for Fat Emboli Detection in Lung Cetacean's Tissue. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 8251. doi.org/10.1038/s41598-020-64821-8.
44. Neri M., Riezzo I., Dambrosio M. et al. CD61 and fibrinogen immunohistochemical study to improve the post-mortem diagnosis in a fat embolism syndrome clinically demonstrated by transesophageal echocardiography. *Forensic science international*. 2010; 202 (1–3): e13–e17. doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.04.034.
45. Mason J.K. Aviation accident pathology. Reconstruction of a fatal aircraft accident from the medical findings. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1968; 61 (11 Part 1): 1079–1084. PMID: 5722535..ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1902882/.
46. Falzi G., Henn R., Spann W. "Über pulmonale Fettembolien nach Traumen mit verschieden langer Überlebenszeit". *Münchener Medizinische Wochenschr*. 1964; 106: 978–981. PMID: 14227559. d-nb.info/1027021182/34.
47. Блашко А.З. Травматическая жировая эмболия у пожилых и старых людей: (Морф. исследование): автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Рига, 1973. [Blazhko A.Z. *Travmaticheskaya zhirovaya emboliya u pozhilykh i starykh lyudei* [dissertation]. Riga, 1973. (In Russ.)]

## ВЫБОР РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ МАССЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ДЛЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Жакота Д. А., Сафонова М. О.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия (117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1), e-mail: zhakota\_da@rsmu.ru

Анализ массы внутренних органов как часть морфометрии является ведущим методом макроскопического исследования для получения первичных объективных данных при патологическом исследовании. Цель: провести поиск и анализ исследований, посвященных референсным значениям морфометрии внутренних органов плодов и новорожденных, для посмертных исследований. Проведен поиск в открытых научных базах данных (РИНЦ, PubMed Central, Cochrane Library, Google Scholar, Semantic Scholar). Отобраны и проанализированы 12 работ по заданным критериям. Использование массы тела в качестве шкалы ранжирования не является ведущей в определении соответствия нормальному развитию, с учетом накопленных знаний и имеющихся консенсусов. Выявлена неоднородность исследований по нескольким критериям: шкала ранжирования, диапазоны гестационного возраста, дизайн исследования. Определены проблемы, препятствующие проведению систематического обзора и/или объединению результатов в единую базу. Обозначена необходимость учитывать накопленные данные смежных специальностей (акушерства и неонатологии) для корректного сличения и анализа неблагоприятных исходов. Проанализированы критерии выбора референсных значений. Дальнейшие исследования по этой теме позволят провести систематический обзор с метаанализом, чтобы получить более точные и надежные выводы, чем при анализе отдельных научных трудов.

Ключевые слова: вес органов, референсные значения, плод, новорожденный, вскрытие.

## REFERENCE VALUES FOR FETAL AND NEONATAL ORGAN WEIGHT IN PATHOLOGY INVESTIGATION

Zhakota D. A., Safonova M. O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia (Moscow, 117513, Ostrovityanov St., 1), e-mail: zhakota\_da@rsmu.ru

Analysis of organ mass is part of morphometry and the cornerstone of macroscopic examination. The objective of the study is to conduct a comprehensive review of the literature on the morphometric reference values of fetal and neonatal internal organs, with a particular focus on their potential application in postmortem examination. Methodology: An extensive search was conducted in RSCI, PubMed Central, Cochrane Library, Google Scholar, and Semantic Scholar. Twelve papers were selected and analyzed. It has been shown that body weight is not a reliable indicator of normal development of a child. Such criteria as the ranking scale, gestational age range and study design need further research. The present study identifies challenges to a systematic review and/or unified data base. It highlights the necessity to consider data from related specialties, namely, obstetrics and neonatology, to compare and analyze poor outcomes. The criteria for selecting reference values have been analyzed. Further research would allow a systematic review and meta-analysis to make more accurate and reliable conclusions.

Keywords: organ weights, reference values, fetus, newborn, autopsy.

### Введение

Несмотря на активно развивающиеся методы неинвазивных и малоинвазивных посмертных исследований [1–3], рутинная аутопсия остается золотым стандартом [4–9]. Клинические данные должны быть сопоставлены с макро- и микроскопической картиной для получения целостного суждения о причине смерти. Анализ массы внутренних органов как часть морфометрии, является ведущим методом макроскопического исследования для получения первичных объективных данных при патологическом исследовании. Эти данные особенно важны для подтверждения задержки развития плода как причины летального исхода [10]. Сопоставление результатов морфометрии с клиническими данными лежит в основе диагноза после вскрытия и определяет нозологии, которые будут записаны в форму статисти-

ческого учета – медицинское свидетельство о смерти. Таким образом, первичный анализ данных после вскрытия (до гистологического исследования) является важным этапом, влияющим как на понимание танатогеनेза конкретного случая, так и на структурную оценку медицинской системы.

Поиск литературных источников проводился по открытым научным базам: РИНЦ, PubMed Central, Cochrane Library, Google Scholar, Semantic Scholar. Общая структура формулы ключевых запросов для поиска: (fetal OR newborn) AND (organ weights OR autopsy OR reference) и «вес органов, референсные значения, плод, новорожденный, вскрытие». Ограничений по языку и времени не применялось. Отобранные по заголовкам статьи оценивались по полнотекстовому содержанию. Далее отобранные статьи загружались в сервисы

connectedpapers.com и researchrabbitapp.com для поиска статей по схожей тематике и связей цитирования между документами.

Было отобрано 12 работ [11–22], удовлетворяющих критериям исследования. Работа Maouin и Graem была исключена, т.к. она рассматривает влияние трупного аутолиза на изменение морфометрических признаков [23].

*Сопоставимость оценки темпов роста*

В арсенале измерений клиницистов и патологов преобладают два метода измерений – длина и масса. На этих показателях базируется оценка темпов роста в пре-, пери- и постнатальном периодах.

В настоящее время использование массы тела в качестве шкалы ранжирования (системы координат) не является ведущей в определении соответствия нормальному развитию. Во-первых, в таких работах шаг интервалов по массе тела от 100 до 500 грамм является достаточно грубым и может включать 2–3 недели гестации [17]. Или вообще не содержат данных о гестации [19, 20]. Во-вторых, после перехода на критерий новорожденности ВОЗ [24] вызывает существенные трудности применения таких интервалов для недоношенных новорожденных. В-третьих, смежные специальности (акушерство и неонатология) пользуются шкалой ранжирования в неделях гестации [25]. В-четвертых, вес

плода увеличивается нелинейно, начиная со второго триместра, что вызывает смещение оценки срока гестации в интервале массы тела. Использование разных шкал ранжирования затрудняет адекватную интерпретацию патологических изменений, связанных с оценкой темпов роста между специальностями.

Также надо учитывать наличие работ, посвященных определению срока гестации по длине стопы [11, 26–28]. Применение этих данных дает дополнительную возможность отказаться от использования референсных значений, основанных на массе тела, и прийти к единой системе ранжирования по сроку гестации между специальностями. Расчет срока гестации по длине стопы дает точные результаты даже при наличии трупного аутолиза [23]. Только в случае полного отсутствия данных последней менструации или нарушении целостности трубчатых костей следует использовать шкалу, основанную на массе тела.

*Неоднородность исследований*

Исходя из предпосылок, изложенных выше, большинство работ, выполненных на аутопсийном материале, тоже отталкивается от срока гестации для получения референсных интервалов массы висцеральных органов (таблица 1) [11–18, 21, 22]. Только две работы выполнены в системе критерия массы тела [19, 20] и одна – в обоих вариантах [17].

Таблица 1

**Общая характеристика публикаций, исследовавших массу органов на аутопсийном материале для плодов и новорожденных**

Авторы	Год публикации	Страна	Размер выборки	Гестационный диапазон (нед.)	Таблица / Номограмма	Шкала гестационного диапазона
Bartosch <sup>[11]</sup>	2019	Португалия	1062	12–42	Да/Да	Дискретно
Muller Brochu <sup>[12]</sup>	2019	Швейцария	203	12–20	Да/Нет	Дискретно
Phillips <sup>[13]</sup>	2009	Австралия	533	12–42	Да/Да	Дискретно
Archie <sup>[14]</sup>	2006	США*	–	12–44	Да/Да	Дискретно
Hansen <sup>[15]</sup>	2003	США	597	12–26	Да/Да	Дискретно
Guihard-Costa <sup>[16]</sup>	2002	Франция	673	23–42/нет**	Да/Да	Интервалы
Wigglesworth <sup>[17]</sup>	1991	США	–	12–42/нет**	Да/Нет	Дискретно
Cussen <sup>[18]</sup>	1990	Австралия	1337	20–43	Да/Нет	Интервалы
Shepard <sup>[19]</sup>	1988	США	531	нет	Да/Да	Нет
Potter <sup>[20]</sup>	1975	США	–	нет	Да/Нет	Нет
Larroche <sup>[21]</sup>	1973	Франция	1977	26–40	Да/Да	Дискретно***
Gruenwald <sup>[22]</sup>	1960	США	1355	24–44	Да/Да	Дискретно***

Примечание: \* – работа Archie и соавт. выполнена в виде объединения результатов других авторов; \*\* – данные приведены в двух форматах; \*\*\* – результаты приведены только для четных недель гестации.

Однако присутствует неоднородность результата даже в работах, выполненных в одной системе ранжирования. Результаты всех работ приведены в виде таблиц, но номограммы отсутствуют в трех работах [12] [17, 18] (см. Таблица 1). Номограммы не являются критически важными, т.к. работать с ними менее удобно, чем с таблицами. Но надо учитывать, что применение номограмм для оценки росто-весовых показателей является стандартом в неонатологии [29, 30].

Основная проблема – это неоднородность ранжирования по сроку гестации (рис. 1). Только три работы [11, 13, 17] совпадают по общему диапазону гестации (12–42 недели). Дизайн исследования работы Wigglesworth и Singer [17] отличается по критериям включения от работ Bartosch и соавт. [11] и Phillips и соавт. [13]. В последних двух нет разделения на живо-

и мертворожденных и возраст включения в исследование ограничен 24 часами после рождения. В работах Guihard-Costa и соавт. [16] и Cussen и соавт. [18] использованы объединенные интервалы по 2 недели гестации. В работах Larroche и Maunoury [21] и Gruenwald и Minh [22] приведены данные только четных недель гестации (ячейки со сплошной заливкой). Обращает на себя внимание, что в работе Larroche и Maunoury [21] для последнего значения гестации указано «>40», то есть верхнее значение не задано. Archie и соавт. [14] (выделена сплошной линией) провели объединение результатов работ [15–18, 21, 22] (выделены пунктирной линией) с помощью логистической регрессии. Такая неоднородность исследований для объединения приводит к снижению точности анализа.

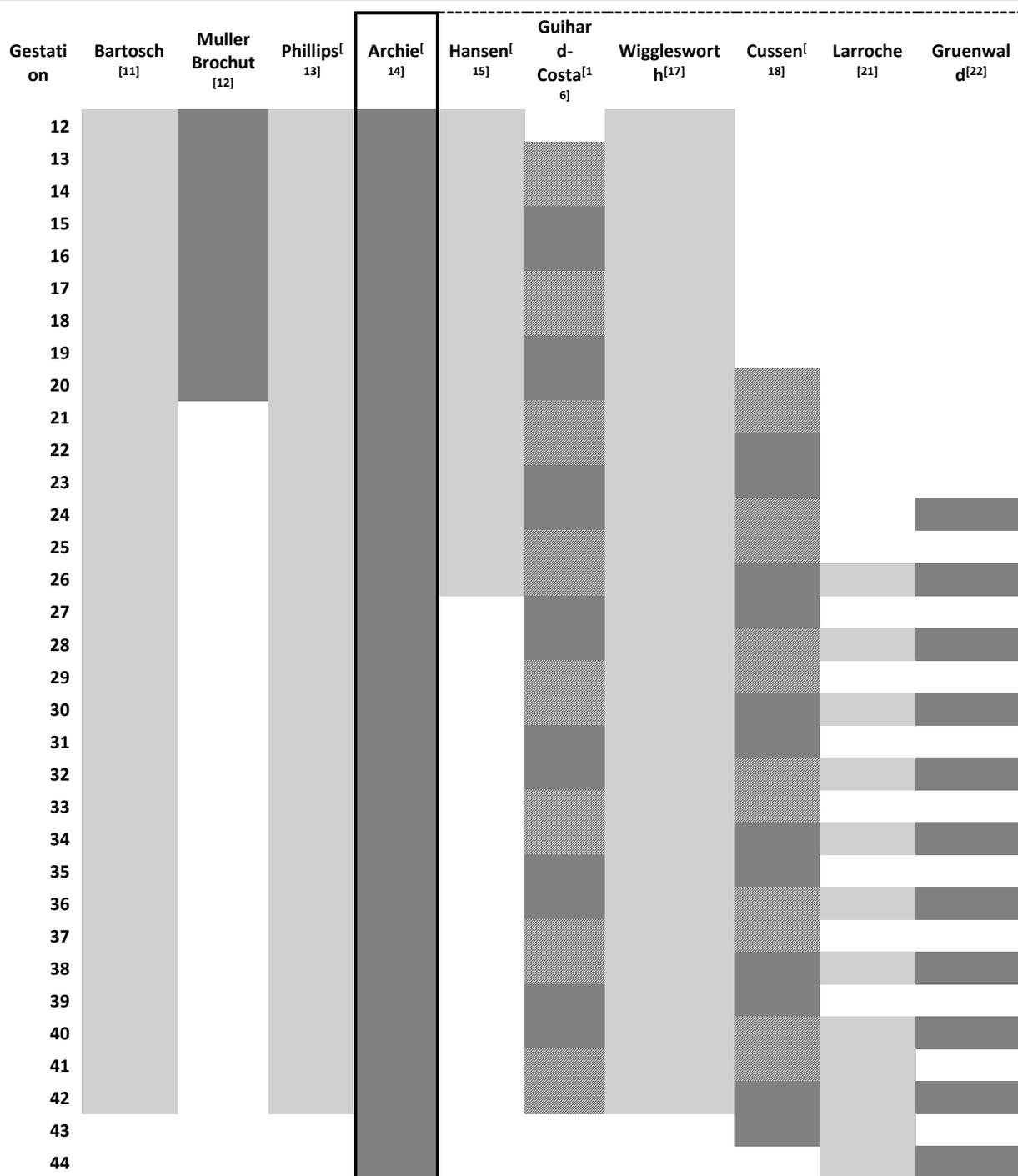


Рис. 1. Сопоставимость исследований по сроку гестации. Сплошная заливка соответствует неделям гестации, которые охватывает исследование. Чередование сплошных и заштрихованных полей соответствует объединенным интервалам по 2 недели в работах Guihard-Costa и Cussen. Чередование сплошных и пустых полей соответствует приведенным данным только для четных недель гестации в работах Larroche и Gruenwald

#### Выбор референсных значений

С одной стороны, готовое решение есть – работа Archie и соавт. [14]. Несмотря на допущения и ограничение этого исследования, на сегодняшний день оно единственное предоставляет объединение разрозненных работ посредством математического аппарата. При всей важности результата этой работы не представляется возможным однозначно определить уровень ее доказательности. Тем не менее ее цитируют руководства по патологической анатомии последних лет [31–34]. Такое решение является хорошей альтернативой, если нет региональных

референсных данных и позволяет рекомендовать ее к использованию [34].

С другой стороны, это не означает, что нужно отказываться от создания собственных наборов данных. Работы по морфометрии не прекратились после публикации Archie и соавт. [14], и дизайн исследования совершенствуется [11, 12, 13]. Проведение исследований с сопоставимым дизайном позволит обогатить базу научных работ по этой редкой и трудоемкой теме. К сожалению, нам не удалось найти завершённую работу в этом направлении на русском языке.

## Нерешенные проблемы

Несмотря на то, что проект Intergrowth-21st [25] дал понимание об однородности антропометрии плодов и новорожденных вне зависимости от расовой или этнической принадлежности, получение региональных референсных значений является постоянной потребностью, т.к. они лежат в основе пирамиды доказательной медицины. Применение лучших практик рандомизированных клинических исследований (РКИ) – рандомизация, статистическая мощность, размер выборки, воспроизводимость и т.д. – в исследованиях по патологической анатомии может существенно повысить качество объективной оценки патологических процессов.

Открытым остается вопрос о разделении на группы по полу. Крупные РКИ по расчету предполагаемой массы плода и неонатальному скринингу используют разделения по полу [29, 30, 35, 36]. Работ на аутопсийном материале с подобным разделением нам найти не удалось.

Разделение или объединение групп мертворожденных и живорожденных, скорее всего, лежит в плоскости дизайна исследования и размера выборки. Если применяют более жесткий критерий (прожившие не более 24 часов, например), то возможно рассмотреть объедине-

ние этих групп [11, 13]. Hansen и соавт. [15] (со ссылкой на работу Valdes-Dapena и соавт.) указывает, что различия в аутопсийных измерениях внутренних органов в зависимости от живого или мертворождения нет. Найти подтверждение этого тезиса путем сравнения групп нам не удалось.

## Заключение

Работы по формированию референсных интервалов продолжаются и не теряют актуальности. Выработывается общий подход к критериям включения/исключения, который позволяет повышать воспроизводимость последующих исследований и точность получаемых значений. Увеличение количества работ с сопоставимым дизайном исследования позволит провести систематический обзор с метаанализом, чтобы получить более точные и надежные выводы, чем при анализе отдельных научных трудов.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Kang X., Carlin A., Cannie M.M., Sanchez T.C., Jani J.C. Fetal postmortem imaging: an overview of current techniques and future perspectives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (4):493–515. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.034.
- Жакота Д. А., Мустафина-Бредихина Д. М., Карпова А. Л. и др. Перинатальная неинвазивная и малоинвазивная аутопсия: право, религия, возможности и перспективы // Детские болезни сердца и сосудов. 2017. Т. 14. № 2. С. 83–89. [Zhakota D. A., Mustafina-Bredikhina D. M., Karpova A. L. et al. Perinatal noninvasive and minimally invasive autopsy: law, religion, opportunities and prospects. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2017; 14 (2): 83–89 (In Russ.)] DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-2-83-89.
- O'Keefe H., Shenfine R., Brown M., Beyer F., Rankin J. Are non-invasive or minimally invasive autopsy techniques for detecting cause of death in prenatals, neonates and infants accurate? A systematic review of diagnostic test accuracy. *BMJ Open.* 2023; 13 (1): e064774. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064774.
- Туманова Е. Л., Жакота Д. А., Корчагина Н. С. и др. Перинатальные патологоанатомические исследования: значение в организации перинатальной помощи и перспективы развития (обзор литературы) // Вестник Росздравнадзора 2016. № 3. С. 34–37. [Tumanova E. L., Zhakota D. A., Korchagina N. S. et al. Perinatal autopsies: value in the perinatal care and prospects of evolution (review). *Vestnik Roszdravnadzora.* 2016; 3: 34–37 (In Russ.)]
- Brodie M., Laing I. A., Keeling J. W., McKenzie K. J. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ.* 2002; 324 (7340): 761–763. DOI: 10.1136/bmj.324.7340.761.
- Manzar S. The Persisting Value of Autopsies on Extremely Preterm Infants in the 21st Century. *Matern Med.* 2023; 5 (4): 203–205. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000196.
- Penso C., Corso A. L., Hentges C. R. et al. Autopsy in a Neonatal Intensive Care Unit: pathological and clinical agreement. *J. Pediatr. (Rio J).* 2022; 98 (5): 471–476. DOI: 10.1016/j.jpmed.2022.01.002.
- de Sévauz J. L. H., Nikkels P. G. J., Lequin M. H., Groenendaal F. The Value of Autopsy in Neonates in the 21st Century. *Neonatology.* 2019; 115 (1): 89–93. DOI: 10.1159/000493003.
- Horey D., Flenady V., Heazell A. E. P., Khong T. Y. Interventions for supporting parents' decisions about autopsy after stillbirth. *Cochrane database Syst Rev.* 2013; (2): CD009932. DOI: 10.1002/14651858.CD009932.pub2.
- Жакота Д. А., Лозина М. В., Зайчук Д. А. и др. Посмертная диагностика задержки развития плода: что изменилось? (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2024. Т. 18. № 2. С. 21–29 [Zhakota D. A., Lozina M. V., Zaichuk D. A. et al. Postmortem diagnosis of fetal retardation: what has changed? (review article). *Journal of new medical technologies, eedition.* 2024; 18 (2): 21–29. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-4.
- Bartosch C., Vilar I., Rodrigues M., Costa L., Botelho N., Brandão O. Fetal autopsy parameters standards: biometry, organ

- weights, and long bone lengths. *Virchows Arch.* 2019; 475 (4): 499–511. DOI: 10.1007/s00428-019-02639-0.
- Muller Brochut A. C., Taffe P., Piaget-Rossel R., de Leval L., Rougemont A. L. Fetal Anthropometric Features: A Postmortem Study of Fetuses After the Termination of Pregnancy for Psychosocial Reasons Between 12 and 20 Gestational Weeks. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2019; 22 (3): 243–251. DOI: 10.1177/1093526618812528.
- Phillips J. B., Billson V. R., Forbes A. B. Autopsy standards for fetal lengths and organ weights of an Australian perinatal population. *Pathology.* 2009; 41 (6): 515–526. DOI: 10.1080/00313020903041093.
- Archie J. G., Collins J. S., Lebel R. R. Quantitative standards for fetal and neonatal autopsy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126 (2): 255–265. DOI: 10.1309/FK9D5WBA1UEPT5BB.
- Hansen K., Sung C. J., Huang C., Pinar H., Singer D. B., Oyer C. E. Reference Values for Second Trimester Fetal and Neonatal Organ Weights and Measurements. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2003; 6 (2): 160–167. DOI: 10.1007/s10024-002-1117-3.
- Guihard-Costa A. M., Ménez F., Delezoide A. L. Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2002; 5 (6): 559–578. DOI: 10.1007/s10024-002-0036-7.
- Wigglesworth J., Singer D. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Blackwell Publishing; 1991.
- Cussen L., Scurry J., Mitropoulos G., McTigue C., Gross J. Mean organ weights of an Australian population of fetuses and infants. *J. Pediatr Child Health.* 1990; 26 (2): 101–103. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1990.tb02397.x.
- Shepard T. H., Shi M., Fellingham G. W. et al. Organ weight standards for human fetuses. *Pediatr. Pathol.* 1988; 8 (5): 513–524. DOI: 10.3109/15513818809022307.
- Potter E., Craig J. Pathology of the Fetus and Infant. 3rd ed. Year Book; 1975.
- Larroche J. C., Maunoury M. T. [Statistical analysis of fetal and visceral weight increase during intrauterine life]. *Arch Fr Pediatr.* 1973; 30 (9): 927–949. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4793338.
- Gruenewald P., Minh H. N. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology. II. Weight of body and placenta of surviving and of autopsied infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1961; 82 (2): 312–319. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13709211.
- Maroun L. L., Graem N. Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005; 8 (2): 204–216. DOI: 10.1007/s10024-004-7084-0.
- Байбарина Е. Н., Дегтярев Д. Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56. № 6 С. 6–9. [Baibarina E. N., Degtyaryov D. N. Transition to new rules for registering

the birth of children in accordance with the criteria recommended by the WHO: historical, medical, economic, and organizational aspects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011; 56 (6): 6–9. (In Russ.)

25. Standards and Tools • INTERGROWTH-21st. Accessed July 16, 2024. [intergrowth21.tghn.org/standards-tools/](http://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/).

26. Dagnev N., Tazebew A., Ayinalem A., Muche A. Measuring newborn foot length to estimate gestational age in a high risk Northwest Ethiopian population. *PLoS One*. 2020; 15 (8): e0238169. DOI: 10.1371/journal.pone.0238169.

27. Wyk L. Van, Smith J. Postnatal Foot Length to Determine Gestational Age: A Pilot Study. *J. Trop. Pediatr.* 2016; 62 (2): 144–151. DOI: 10.1093/tropej/fmv093.

28. Пчельникова Е. Ф., Янковский И. А., Тишковская Т. В. Определение гестационного возраста плодов и новорожденных на основе математического анализа их антропометрических показателей // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. Т. 11. № 1. С. 48–54. [Pchel'nikova E. F., Yankovsky I. A., Tishkovskaya T. V. Determination of the gestational age of fetuses and newborns on the basis of mathematical analysis of their anthropometric values. *Vitebsk Medical Journal*. 2012; 11 (1): 48–54. (In Russ.)]

29. Villar J., Giuliani F., Fenton T. R., Ohuma E. O., Ismail L. C., Kennedy S. H. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet*. 2016; 387 (10021): 844–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00384-6.

30. Villar J., Ismail L. C., Victora C. G. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384 (9946): 857–868. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.

31. Measures, Weights, and Assessment of Growth and Development. In: *Autopsy Pathology: A Manual and Atlas*. Elsevier; 2016: 356–381. DOI: 10.1016/B978-0-323-28780-7.00018-4.

32. Khong T. Y., Malcomson R. D. G., eds. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer International Publishing; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-19207-9.

33. Khong T. Y. The Perinatal Autopsy. In: *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer International Publishing; 2022: 7–37. DOI: 10.1007/978-3-030-84168-3\_2.

34. Hargitai B. Pathological Assessment of Fetal Growth. In: *Practical Manual of Fetal Pathology*. Springer International Publishing; 2021: 41–68. DOI: 10.1007/978-3-030-42492-3\_5.

35. Stirnemann J., Salomon L. J., Papageorghiou A. T. INTERGROWTH-21 st standards for Hadlock's estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56 (6): 946–948. DOI: 10.1002/uog.22000.

36. Stirnemann J., Villar J., Salomon L. J. et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21 st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49 (4): 478–486. DOI: 10.1002/uog.17347.

УДК 331.46-553.04

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-79-84

## ТРАВМАТИЗМ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ НЕФТЕГАЗОВОЙ ОТРАСЛИ

<sup>1</sup>Зотов П. Б., <sup>1</sup>Гарагашева Е. П., <sup>2</sup>Зотова О. П.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, Одесская, д. 54), e-mail: note72@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», Тюмень, Россия (625000, г. Тюмень, ул. Володарского, д. 38)

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам травматизма в нефтегазовой отрасли. Показано, что ежегодно в стране происходит до 20 аварий, а количество несчастных случаев со смертельным исходом составляет 27. Среди причин повреждений доминируют падение с высоты (24%), термические (14%) и токсические (14%) травмы, разрушение технических средств (10%), реже – негативные последствия от воздействия ударной волны (4%), электрическим током (3%). В большинстве случаев аварии происходят по вине человека, или обусловлены износом оборудования. В качестве предрасполагающих факторов могут быть большая длительность смены (12 часов и более), ненормированный и/или нестандартный график, недостаток сна в рабочие дни, однообразная работа, значительная физическая нагрузка, первый рабочий день работника в компании, потребление на рабочем месте алкоголя или других психоактивных веществ. В ходе обсуждения высказывается мнение о том, что, учитывая доминирование среди причин повреждений, травм и трагедий поведения самого работающего, часто не выполняющего рекомендуемые меры безопасности, большинства подобных негативных событий можно избежать, а сами показатели травматизма и смертности рассматривать как потенциально регулируемые. В заключение авторы делают вывод о том, что имеющийся отечественный и зарубежный опыт указывает на возможность значительного улучшения ситуации при использовании образовательных, технических, технологических и других подходов, включая системный контроль.

Ключевые слова: нефтегазовая отрасль, добыча нефти, добыча газа, производственный травматизм, аварии на производстве.

## OIL AND GAS INDUSTRY INJURIES

<sup>1</sup>Zotov P. B., <sup>1</sup>Garagasheva E. P., <sup>2</sup>Zotova O. P.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: note72@yandex.ru

<sup>2</sup>Tyumen Industrial University, Tyumen, Russia (625000, Tyumen, Volodarsky St., д. 38)

The paper presents a review of literature on the issues of oil and gas industry injuries. The oil and gas industry is a dangerous industry with a very high fatality rate. In this country it sees up to 20 accidents annually, with 27 fatal accidents. The most common causes of injuries include falls from the height (24%), thermal effects (14%), toxic substances (14%), damaged technical equipment (10%); negative effect of a shock wave (4%) and electrical shock (3%)

is less common. Human factors and wear-and-tear have been identified as the most common causes. Predisposing human factors may include longer shift duration (12 hours or more), irregular working hours, lack of sleep, monotonous work, high physical exertion, lack of experience, drug/alcohol consumption at work. Thus, we can conclude that most of the injuries and accidents at work can be avoided, and injury and death rates can be reduced. The authors recommend educational, technical, technological and other approaches, including safety management system, as solution to the problem discussed.

Keywords: oil and gas industry, oil production, gas production, occupational injuries, industrial accidents.

## Введение

Нефтегазовая отрасль во многих странах является важным элементом экономического и промышленного развития. Российская Федерация имеет достаточный запас природных ресурсов, добыча и переработка которых требует поддержания на должном уровне имеющихся, совершенствования и разработки новых технологий. Важное значение имеют системы безопасности производства, транспортировки и переработки углеводородов [1].

Естественная и мировая статистика свидетельствует о том, что увеличение объемов добычи нефти и газа коррелирует с увеличением числа аварий, случаев производственного травматизма со смертельным исходом в этой отрасли [2]. Данные последних лет также свидетельствуют о сохраняющемся риске аварий с разрушением и утратой оборудования, причинения вреда окружающей среде, травмированию и нередко гибели людей. Наиболее яркий пример – трагедия 2010 года на трансокеанской буровой установке Deepwater Horizon в Мексиканском заливе. Выброс углеводородов в ствол скважины привел к взрывам и пожару, огромному разливу нефти по всему Персидскому заливу. В результате погибли 11 членов экипажа из 126 человек, еще многие получили ранения [3].

Менее значимые по масштабу аварии регистрируются ежегодно, но количество пострадавших и погибших велико. Так, в Венесуэле в 1993 году на восточном побережье озера Маракайбо произошло в общей сложности 356 несчастных случаев с травмами среди работников 26 нефтегазодобывающих компаний. Из них 80,9% работали на буровых установках [4].

В Соединенных Штатах в течение 2003–2013 годов 1189 работников по добыче нефти и газа умерли во время работы. В результате среднегодовой показатель смертности составил 30,5 на 100 000 работников (404 случая со смертельным исходом), что примерно в семь раз превысило показатель смертности для всех работников (4,0) в США [2, 5, 6], и это в 2,5 раза выше, чем в строительной отрасли [7].

Показатели производственного травматизма в США, не связанного со смертельным исходом, среди работников нефтяных и газовых месторождений на 49% выше, чем среди работников всех отраслей промышленности США, вместе взятых, и эти травмы являются более серьезными (количество потерянных рабочих дней в сфере обслуживания нефтяных и газовых месторождений в 2,8 раза выше, чем во всех отраслях промышленности США, вместе взятых) [8].

Между тем, вопросы к приводимым данным по травматизму сохраняются. С одной стороны, исследователи, изучающие эту проблему, указывают на то, что, вероятно, эти цифры неточны, так как, по их мнению, сообщается не обо всех травмах [7]. С другой – есть претензии к СМИ, по материалам которых может формироваться неверная картина производственного травматизма и преувеличения числа смертельных слу-

чаев, травм и увечий в нефтяной промышленности [9]. С целью избежания подобных ситуаций и получения более точных статистических данных предлагаются различные модели учета. Например, Национальный институт безопасности и гигиены труда (США) в 2013 г. создал систему наблюдения, включающую базу данных о смертельных исходах работников при добыче нефти и газа. Были разработаны критерии включения в базу данных и уникальные переменные для выявления отраслевых факторов, связанных с каждым смертельным исходом (например, этап эксплуатации, активность работника, работа в одиночку и работа без наблюдения, воздействие углеводородных газов и паров и смертельные случаи в результате сердечных приступов). Случаи травматизма выявлялись из различных источников, таких как отчеты Управления по безопасности и гигиене труда, сообщения СМИ и уведомления от профессиональных контактов. Однако сбор данных прекратился в 2019 году из-за прекращения грантового финансирования. За период работы в течение 2014–2019 годов в базе данных при добыче нефти и газа было выявлено в общей сложности 470 случаев гибели сотрудников [10].

В России на объектах нефтегазодобывающей промышленности статистика аварий, пострадавших и поврежденных также ведется, однако категории учета, вероятно, не столь дифференцированы. Количество аварий по отдельным годам различается, но в отдельные периоды рост аварийности может быть значительным. Так, аварийность на предприятиях нефтегазового комплекса в 1999 г. выросла по сравнению с 1998 г. на 53,8% [11], при менее значимых колебаниях в другие годы. В 2017 г. на объектах нефтегазодобывающей промышленности произошло 16 аварий, что в 2 раза больше числа аварий, произошедших в 2016 г. (8 аварий), и зафиксировано 7 случаев смертельного травматизма (для сравнения, в 2016 г. – 12 человек) [12]. В 2020 г. зарегистрировано 10, в 2021-м – 14, в 2022 г. – 12 аварий [13].

В среднем за период 1985–2017 гг. ежегодное количество аварий в нефтегазовом комплексе составляет 20, а количество несчастных случаев со смертельным исходом за тот же период – 27 [14]. При этом число погибающих больше при нефтедобыче, чем в газодобывающей отрасли: в 2008 г. число погибших в нефтедобывающей отрасли – 6, газодобывающей – 1; в 2018 г. аналогично – 12 и 0. Как показывают расчеты, темп снижения коэффициента частоты несчастных случаев со смертельным исходом для нефтедобычи составляет лишь 0,074%, что является крайне низким показателем. В газодобыче темп снижения коэффициента значительно выше – 2,7%, что является нормальным показателем за временной промежуток в 10 лет [15].

При строительстве скважин самой серьезной аварией, с точки зрения устранения и возможных последствий, считается открытое фонтанирование пластового флюида через устье. На открытые фонтаны и выбросы в разные годы в России приходится от 20 до 50% от общего числа аварий при бурении [16] (в 2017 г. – 56% [14]). Взры-

вы и пожары на объектах составляют 36,5%, падение буровых (эксплуатационных) вышек, разрушение их частей – 1,9%. На другие причины (разрушение технических устройств, разливы нефтесодержащей жидкости и др.) приходится 32,7% [13].

Аварийная ситуация при истечении газового флюида из скважины обычно отождествляется с неуправляемым выбросом в атмосферу [1], что может создавать серьезные опасности для рабочих и окружающей среды [17]. При воспламенении увеличиваются риски возникновения человеческих жертв и уничтожения буровой установки. Поражающие факторы подобных аварий (ударная волна, тепловое воздействие) имеют достаточно широкие летальные и санитарные границы. Жертв и разрушений при них, как правило, больше, чем при авариях с другими сценариями [14].

Исследования показывают, что интенсивность теплового излучения факельного горения природного газа при аварийном выбросе на расстоянии 5 м от центра факела превышает в 5 раз безопасный уровень для человека в брезентовой одежде и свидетельствует о высокой вероятности получения ожогов (ожог II степени – уже через 12–16 с) и получения тяжелых травм (вплоть до летального исхода) персоналом буровой, находящимся в непосредственной близости от фонтанирующей скважины во время ее возгорания [13]. Выброс таких газов, как метан и сероводород, создает дополнительный фактор повреждения [17].

Источниками пожаров в отрасли могут быть и другие объекты, например, наземные резервуарные парки, как правило, располагающиеся на нефтеперерабатывающих заводах. В настоящее время около 70% регистрируемых пожаров происходит в резервуарах, заполненных сырой нефтью. Примерно 35% пожаров – в очищаемых и ремонтируемых резервуарах [18].

Пожары и взрывы, безусловно, являются одними из наиболее значимых аварий по масштабности разрушений, но ожоги персонала не занимают ведущее место среди травм, получаемых на производстве.

Структура несчастных случаев по причинам за период 2012–2017 гг. в России на объектах нефтегазодобычи включает:

- 24% – падение с высоты;
- 14% – термическое воздействие;
- 14% – токсическое воздействие;
- 10% – разрушение технических устройств;
- 4% – ударная волна;
- 3% – поражение электрическим током;
- 31% – прочие причины [14].

Среди причин аварий – трагедии, произошедшие по вине человека, они занимают существенную часть от общего числа [16]. Среди других причин – износ оборудования [19]. Нередко эти факторы сочетаются.

К наиболее значимым – опасным и вредным производственным факторам, возникающим при бурении, относятся [20, 21]:

*Опасные производственные факторы:*

- движущиеся и вращающиеся части оборудования (источник: работающее оборудование);
- электрический ток (источник: токопроводные элементы оборудования и нетокопроводные; при пробое изоляции);
- повышенное давление (источники: оборудование, работающее под давлением, работа на высоте).

*Вредные производственные факторы:*

- повышенный уровень шума (источники: неполноценная исправность оборудования);

- недостаточное освещение рабочих мест (источники: неисправность осветительного оборудования; несоответствие норм освещенности);

- вибрация (источники: неисправность оборудования (то есть несвоевременная подтяжка оборудования);

- пониженная температура (источники: несоответствие спецодежды или ее отсутствие). Этот фактор типичен для северных регионов, особенно Сибири. На южных территориях, напротив, это высокая температура и жаркая погода с различным уровнем влажности [22]. Дополнительные факторы, особенно те, которые обычно ассоциируются со смертельными случаями, связаны с жарой: новые работники, не приспособленные к жаре, неадекватная подготовка к тепловому стрессу и сопутствующие гипертония или сердечно-сосудистые заболевания [23].

К негативным могут быть отнесены и «внешние» воздействия природного и техногенного характера:

- ураганные ветры;
- снежные заносы;
- попадание оборудования в зону действия поражающих факторов аварий, происшедших на соседних объектах;
- преднамеренные действия (диверсия) [1];
- воздействие химических агентов, используемых в технологических процессах, в опасных концентрациях, превышающих нормы гигиены труда (кристаллический кремнезем, твердые частицы, бензол, присадки для труб, буровой раствор) [3, 10]. Действие некоторых углеводородных газов и паров может приводить к летальным исходам и в концентрациях менее токсичных, но в этих случаях обязательным условием является дефицит кислорода (O<sub>2</sub>) [24].
- другие вредные вещества (выхлопные газы дизельного топлива и др.) [10].

В качестве предрасполагающих моментов большое значение имеет и человеческий фактор, связанный с личностными особенностями, условиями производства, а также другими внешними воздействиями на человека. В перечне таковых выделяют: посменный и/или вахтовый метод работы, большая длительность смены (12 часов и более), ненормированный и/или нестандартный график, недостаток сна в рабочие дни, однообразная работа, значительная физическая нагрузка, в отдельных компаниях – длительные поездки на работу [22, 25], первый рабочий день работника в компании (11,5%) [22]. Возможное негативное влияние оказывают и удаленность от семьи, взаимоотношения на работе и дома [25].

Дополнительным потенцирующим фактором является употребление психоактивных веществ (ПАВ). В России, несмотря на действующие ограничения, чаще выявляется злоупотребление алкоголем. В США алкоголь выявляется у 18% погибших, наркотики – у 19% [26]. Среди наиболее часто выявляемых ПАВ – метамфетамин и/или амфетамин (61,5%) [22], регистрируемые более, чем в половине случаев по результатам постмортального теста на эти вещества [23].

В США частой причиной несчастных случаев в нефтегазодобывающей отрасли (более половины производственных травм со смертельным исходом) являются дорожно-транспортные происшествия (ДТП) [27, 28]. Уровень смертности в результате ДТП среди этой категории работников в 8,5 раза выше, чем среди всех наемных работников частного сектора. Факторами рискованного поведения за рулем являются превышение скорости, использование сотового телефона и вождение без ремня безопасности [29, 30].

Падения с высоты занимают значительную долю в структуре травм со смертельным исходом: в России – 14% [14], в США – 15% [31]. Расследование этих трагедий показало, что 52% рабочих упали с высоты более 9 метров, 35% – с борта буровой вышки, приподнятой рабочей платформы, расположенной в буровой вышке (конструкция, используемая для поддержки оборудования на буровой установке). Чаще всего смертельные случаи при падении происходили при монтаже или демонтаже буровых установок на месте установки скважины (установка такелажа) (22%) или когда рабочие извлекали или вставляли бурильные трубы в ствол скважины (22%) [31].

Случаи травм с несмертельным исходом более распространены и чаще связаны с невнимательностью при передвижении на рабочем месте / площадке или около них (37%). Нередко это приводит к попаданию под подъемные машины / узлы оборудования (14%), травмированию верхних и нижних конечностей (48% и 24% соответственно), к их ушибам и раздроблениям (39%) [4]. В более тяжелых случаях происходит травматическая ампутация конечности или она проводится по медицинским показаниям. В США за период 2015–2022 гг. среди тяжелых производственных травм у работающих на обслуживании скважин было зарегистрировано 417 ампутаций (в среднем 52 ампутации в год) [32].

#### *Профилактика*

Статистика и анализ производственных травм в нефтегазовой промышленности по разным регионам мира свидетельствует о том, что ведущей причиной их возникновения является нарушение и неисполнение разработанных регламентов и процедур обеспечения безопасности [33, 34]. В большинстве случаев эти травмы можно было предотвратить путем простого следования рекомендациям безопасности, действующих на всех предприятиях, независимо от их формы собственности. Однако высокий уровень травматизма указывает на необходимость более широкого внедрения и поддержания системы и иерархии средств контроля выполнения регламентов безопасности, обеспечение доступности и постоянного обучения технике безопасности при использовании рабочего оборудования, средств индивидуальной защиты и регулярные совещания по технике безопасности, повышающие культуру ее обеспечения [32, 35]. Перспективными могут быть технологии «интернет-вещей» [36].

Для создания безопасных условий труда необходимо соблюдать требования и мероприятия, соответствующие следующим нормативам:

- нормативам оснащения объектов нефтяной и газовой промышленности механизмами и приборами, повышающими безопасность и технический уровень их эксплуатации;

- единым нормам техники безопасности на разработку основных видов нефтегазодобывающего оборудования;

- правилам безопасности в нефтяной и газовой промышленности.

Руководители работ отвечают за обучение рабочих, в том числе:

- предварительное обучение рабочих при приеме на работу;

- профессиональное обучение и знание ОТ;

- инструктивное обучение: проведение инструктажа (вводного на рабочем месте, периодического, внепланового);

- специальное обучение, включающее получение особых знаний (проведение работ на высоте, электроустановках, сосудах, работающих под давлением, умение

преодолевать водные преграды, работать в охранной зоне воздушных, наземных, подземных коммуникаций) [20].

Контроль знаний проводится либо в устной, либо в письменной форме с выставлением оценки. Обучение и аттестация ИТР проводится не реже 1 раза в 3 года и заканчивается экзаменом. В случае полевых условий – перед выездом на работу. Санитарно-гигиенические нормы в нефтегазовой промышленности необходимо соблюдать с учетом климатических условий. Поэтому климатические условия труда установлены по критериям оптимального теплового и функционального состояния человека. Они должны обеспечивать общие и локальные ощущения теплового комфорта в течение рабочей смены при минимальном напряжении механизмов терморегуляции. Не вызывать отклонений в состоянии здоровья и создавать предпосылки для высокого уровня работоспособности [20].

К значимым следует отнести меры по выполнению норм и регулированию длительности, чередования сменной / вахтовой работы, разработке и совершенствованию графиков работы с учетом биологических ритмов человека, необходимых периодов адаптации при миграции в отдаленные от традиционного геоклиматического проживания территории [37, 38].

При разработке системы профилактики важно сочетание системных и конкретных мер, ориентированных на отдельные формы травматизма. Так, например, для работников, подвергающихся наибольшему риску падений, необходимо обучение включая проведение тренингов по правильному использованию, подгонке и проверке средств индивидуальной защиты [31]. Однако не менее значимой в этом направлении является работа по модернизации оборудования, предусматривающая конструктивные изменения с более высоким классом безопасности, более широким внедрением автоматизированных технологий, которые позволили бы устранить основные причины смертности и снизить подверженность работников опасностям [39]. Анализ производственного процесса на современных буровых установках, использующих эти технологии, как правило, подтверждает более низкие показатели травматизма [6].

Среди перечня мер техники безопасности следует обращать внимание на образовательные и разъяснительные подходы, реализуемые с учетом особенностей на конкретном производстве и ведущих факторов риска повреждений. Например, программы и тренинги по опасностям, связанным со вдыхаемыми токсическими веществами, используемыми в технологическом процессе или имеющемся риске их выброса [10].

Отдельным направлением является подготовка по оказанию первой медицинской помощи при различных формах травм и отравлений, особенностям взаимодействия с территориальной медицинской службой, санитарной авиацией, МЧС и др. Образовательные программы также должны включать простые алгоритмы действий при оказании индивидуальной помощи и действий каждого сотрудника при организации мер в случае массового поражения.

Учитывая высокую значимость алкогольного опьянения в травматизме в перечне обсуждаемых тем с персоналом, должны обязательно включаться вопросы антиалкогольного просвещения и борьбы с потреблением наркотических средств [22, 27].

#### **Заключение**

Профилактика травматизма и снижение смертности в нефтегазовой отрасли имеют важное значение. Учиты-

вая доминирование среди причин повреждений, травм и трагедий поведения самого работающего, часто не выполняющего рекомендуемые меры безопасности, большинства подобных негативных событий можно избежать, а сами показатели травматизма и смертности рассматривать как потенциально регулируемые. Имеющийся отечественный и зарубежный опыт указывает на возможность значительного улучшения ситуации при использовании

образовательных, технических, технологических и других подходов, включая системный контроль.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

- Бганцев А. Н., Лоскутникова И. Н., Богданова И. В. Анализ причин и факторов, способствующих возникновению и развитию аварий при бурении и добыче газа // Безопасность техногенных и природных систем. 2017. № 4. С. 25–38. [Bgantsev A. N., Loskutnikova I. N., Bogdanova I. V. Analysis of the causes and factors contributing to the occurrence and development of accidents during drilling and gas production. *Safety of Technogenic and Natural Systems*. 2017; 4: 25–38. (In Russ.)]
- Fatalities among oil and gas extraction workers – United States, 2003–2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Apr 25; 57 (16): 429–431. PMID: 18437117.
- Flin R. Non-technical skills: enhancing safety in operating theatres (and drilling rigs). *J. Perioper Pract*. 2014 Mar; 24 (3): 59–60. DOI: 10.1177/175045891602400306. PMID: 24720059.
- Fernández-D'Pool J., Döös M. Accidents among drillers in the Venezuelan oil industry in 1993. *Invest Clin*. 2001 Dec; 42 (4): 225–234. PMID: 11787267.
- Hagan-Haynes K., Pratt S., Lerman S. et al. US research needs related to fatigue, sleep, and working hours among oil and gas extraction workers. *Am. J. Ind. Med*. 2022 Nov; 65 (11): 840–856. DOI: 10.1002/ajim.23310.
- Blackley D. J., Retzer K. D., Hubler W. G., Hill R. D., Laney A. S. Injury rates on new and old technology oil and gas rigs operated by the largest United States onshore drilling contractor. *Am. J. Ind. Med*. 2014 Oct; 57 (10): 1188–1192. DOI: 10.1002/ajim.22356. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25164118.
- Witter R. Z., Tenney L., Clark S., Newman L. S. Occupational exposures in the oil and gas extraction industry: State of the science and research recommendations. *Am. J. Ind. Med*. 2014 Jul; 57 (7): 847–856. DOI: 10.1002/ajim.22316. Epub 2014 Mar 14.
- McNabb S. J., Ratard R. C., Horan J. M., Farley T. A. Injuries to international petroleum drilling workers, 1988 to 1990. *J. Occup. Med*. 1994 Jun; 36 (6): 627–630. PMID: 8071724.
- Barnetson B., Foster J. If it bleeds, it leads: the construction of workplace injury in Canadian newspapers, 2009–2014. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2015 Jul-Sep; 21 (3): 258–65. DOI: 10.1179/2049396715Y.0000000003. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26070326.
- Wingate K. C., Scott K. A., Pratt S. et al. Self-reported exposure to hazards and mitigation strategies among oil and gas extraction workers in three U.S. states. *J. Occup. Environ. Hyg*. 2022 Oct-Nov; 19 (10–11): 676–689. DOI: 10.1080/15459624.2022.2123496. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36095237.
- Дадонов Ю. А. Управление промышленной безопасностью в новых экономических условиях // Безопасность труда в промышленности. 2001. № 1. С. 10–14. [Dadonov Yu. A. Industrial safety management in new economic conditions. *Occupational Safety in Industry*. 2001; 1: 10–14. (In Russ.)]
- Попова А. И., Вишневецкая Н. С. Рекомендации по тушению пожара склада нефтепродуктов площадки бурения // Строительство нефтяных и газовых скважин на суше и на море. 2019. № 6. С. 43–50. [Popova A. I., Vishnevskaya N. S. Recommendations for extinguishing a fire at a petroleum products warehouse at a drilling site. Construction of oil and gas wells on land and at sea. 2019; 6: 43–50. (In Russ.)] DOI: 10.30713/0130-3872-2019-6-43-50.
- Рыбалко Д. М. Комплексная оценка аварийных пожарных рисков при бурении нефтяных и газовых скважин // XXI век. Техносферная безопасность. 2024. Т. 9. № 2. С. 192–202. [Rybalco D. M. Comprehensive assessment of emergency fire risks during drilling of oil and gas wells. XXI century. *Technosphere Safety*. 2024; 9 (2): 192–202. (In Russ.)] DOI: 10.21285/2500-1582-2024-9-2-192-202. EDN: TIKPES.
- Савонин С. В., Мазур А. С., Украинцева Т. В., Парамонов Г. П. Анализ аварийности в нефтегазодобывающей промышленности России // Известия СПбГТИ (ТУ). 2018. № 45. С. 110–113. [Savonin S. V., Mazur A. S., Ukraintseva T. V., Paramonov G. P. Accident analysis in the Russian oil and gas industry. *Bulletin of StPbSIT (TU)*. 2018; 45: 110–113. (In Russ.)]
- Наянов П. А., Хамидулина Е. А. Статистический анализ в управлении рисками на опасных производственных объектах нефтегазодобычи // XXI век. Техносферная безопасность. 2020. Т. 5. № 4. С. 393–402. [Nayanov P. A., Khamidulina E. A. Statistical analysis in risk management at hazardous production facilities of oil and gas production. XXI century. *Technosphere Safety*. 2020; 5 (4): 393–402. (In Russ.)] DOI: 10.21285/2500-1582-2020-4-393-402.
- Зубарева А. А. Риски человеческого фактора при развитии аварийной ситуации // Проблемы экономики и управления нефтегазовым комплексом. 2015. № 12. С. 35–38. [Zubareva A. A. Risks of the human factor in the development of an emergency situation. *Problems of Economics and Management of the Oil and Gas Complex*. 2015; 12: 35–38. (In Russ.)]
- Нигаматзянова Г. А. Роль в обеспечении безопасности от аварийных прорывов газа // Тенденции развития науки и образования. 2023. № 10. С. 64–67. [Nigamatzyanova G. A. The role in ensuring safety from emergency gas breakthroughs. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2023; 10: 64–67. (In Russ.)] DOI: 10.18411/trnio-10-2023-320.
- Безнадежная Е. Н., Долгушина Л. В. Пожарная безопасность на складах нефти и нефтепродуктов // Актуальные проблемы безопасности в техносфере. 2023. Т. 2. № 10. С. 46–48. [Beznadozhnaya E. N., Dolgushina L. V. Fire safety in oil and petroleum products warehouses. *Actual Security Problems in the Technosphere*. 2023; 2 (10): 46–48. (In Russ.)] DOI: 10.34987/2712-9233.2023.78.90.008.
- Рыженко В. Ю. Нефтяная промышленность России: состояние и проблемы // Перспективы науки и образования. 2014. № 1. С. 300–308. [Ryzenko V. Yu. The oil industry of Russia: status and problems. *Perspectives of Science and Education*. 2014; 1: 300–308. (In Russ.)]
- Поварова Л. В., Самарин М. А., Тараник Р. А. Охрана труда в нефтегазовой промышленности на буровых установках в условиях Крайнего Севера // Булатовские чтения. 2021. С. 245–252. [Povarova L. V., Samarin M. A., Taranik R. A. Labor protection in the oil and gas industry on drilling rigs in the Far North. *Bulatov Readings*. 2021: 245–252. (In Russ.)]
- Todd V. L. G., Williamson L. D., Jiang J. et al. Proximate underwater soundscape of a North Sea offshore petroleum exploration jack-up drilling rig in the Dogger Bank. *J. Acoust. Soc. Am*. 2020 Dec; 148 (6): 3971. DOI: 10.1121/10.0002958. PMID: 33379917/
- Ramirez-Cardenas A., Wingate K. C., Pompei R. et al. Fatalities involving substance use among US oil and gas extraction workers identified through an industry specific surveillance system (2014–2019). *J. Occup. Environ. Med*. 2023 Jun 1; 65 (6): 488–494. DOI: 10.1097/JOM.0000000000002856. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36998177.
- Lin N. W., Ramirez-Cardenas A., Wingate K. C. et al. Risk factors for heat-related illness resulting in death or hospitalization in the oil and gas extraction industry. *J. Occup. Environ. Hyg*. 2024 Jan; 21 (1): 58–67. DOI: 10.1080/15459624.2023.2268142. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37830911.
- Harrison R. J., Retzer K., Kosnett M. J. et al. Sudden deaths among oil and gas extraction workers resulting from oxygen deficiency and inhalation of hydrocarbon gases and vapors – United States, January 2010–March 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2016 Jan 15; 65 (1): 6–9. DOI: 10.15585/mmwr.mm6501a2. PMID: 26766558.
- Hagan-Haynes K., Ramirez-Cardenas A., Wingate K. C. et al. On the road again: A cross-sectional survey examining work schedules, commuting time, and driving-related outcomes among U.S. oil and gas extraction workers. *Am. J. Ind. Med*. 2022 Sep; 65 (9): 749–761. DOI: 10.1002/ajim.23405.
- Cooper C. L., Sutherland V. J. Job stress, mental health, and accidents among offshore workers in the oil and gas extraction industries. *J. Occup. Med*. 1987 Feb; 29 (2): 119–25. PMID: 3819891.
- Faturos A., Bodor G., Proe L., Lathrop S. Occupational mortality in the New Mexico oil and gas industry. *J. Forensic. Sci*. 2021 Nov; 66 (6): 2283–2288. Epub 2021 Aug 7. DOI: 10.1111/1556-4029.14831.

28. Alexander B. M., Ramirez-Cardenas A., Wurzelbacher S. J. et al. Oil and gas extraction industry workers' compensation claims and proposed safety interventions. *J. Occup. Environ. Med.* 2024 Aug 1; 66 (8): 635–647. Epub 2024 May 1. DOI: 10.1097/JOM.0000000000003124. PMID: 38704726.

29. Retzer K. D., Hill R. D., Pratt S. G. Motor vehicle fatalities among oil and gas extraction workers. *Accid Anal. Prev.* 2013 Mar; 51: 168–174. DOI: 10.1016/j.aap.2012.11.005. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23246709.

30. Wingate K. C., Pratt S., Ramirez-Cardenas A., Hagan-Haynes K. Risky driving behaviors and employer motor vehicle safety policies among U.S. oil and gas extraction workers. *J. Safety Res.* 2023 Sep; 86: 12–20. DOI: 10.1016/j.jsr.2023.05.015. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37718039.

31. Mason K. L., Retzer K. D., Hill R., Lincoln J. M. Occupational fatalities resulting from falls in the oil and gas extraction industry, United States, 2005–2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2017 Apr 28; 66 (16): 417–421. DOI: 10.15585/mmwr.mm6616a2. PMID: 28448481.

32. Parasram V., Socias-Morales C., Reichard A. Severe work-related injuries in the oil and gas extraction industry – 32 Federal Occupational Safety and Health Administration Jurisdictions, United States, January 2015–July 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2024 Feb 8; 73 (5): 104–109. DOI: 10.15585/mmwr.mm7305a3. PMID: 38329907.

33. Bamberger M., Oswald R. The shale gas revolution from the viewpoint of a former industry insider. *New Solut.* 2015 Feb; 24 (4): 585–600. DOI: 10.2190/NS.EOV.1. PMID: 25082393.

34. Сивков Ю. В., Пшеничная Д. С., Елисеева М. И. Оценка необходимости внедрения СУОТ на нефтегазовых предприятиях // Академический журнал Западной Сибири. 2021. Т. 17. № 4. С. 23–24. [Sivkov Yu. V., Pshenichnaya D. S., Eliseeva M. I. Assessment

of the need to introduce QMS at oil and gas enterprises. *Academic Journal of West Siberia.* 2021; 17 (4): 23–24. (In Russ.)]

35. Хафизов И. Ф., Шевченко Д. И., Кудрявцев А. А. и др. Современные тренажерные системы для оперативного персонала в нефтегазовой области // Сетевое издание «Нефтегазовое дело». 2022. № 3. С. 46–61. [Khafizov I. F., Shevchenko D. I., Kudryavtsev A. A. et al. Modern training systems for operational personnel in the oil and gas industry. *Oil and Gas Business.* 2022; 3: 46–61. (In Russ.)] DOI: 10.17122/ogbus-2022-3-46-61.

36. Черячукин А. В. Использование технологии «интернет вещей» для уменьшения аварийности и травматизма при ведении горных работ на угольных шахтах // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2. № 3. С. 12. [Cheryachukin A. V. The use of Internet of Things technology to reduce accidents and injuries during mining operations in coal mines. *Scientific Forum. Siberia.* 2016; 2 (3): 12. (In Russ.)]

37. Massey S. Work-leave rotation pattern and incidence of offshore workplace injury. *Occup. Med (Lond).* 2018 May 17; 68 (3): 184–186. DOI: 10.1093/occmed/kqy031. PMID: 29506155.

38. Лапик С. В. От корпоративных программ укрепления здоровья к корпоративным программам управления здоровьем работающих // Проблемы транспортной и промышленной медицины. 2023. № 1. С. 25–39. [Lapik S. V. From corporate health promotion programs to corporate employee health management programs. *Problems of Transport and Industrial Medicine.* 2023; 1: 25–39. (In Russ.)]

39. Mason K. L., Retzer K. D., Hill R., Lincoln J. M. Centers for disease control and prevention (CDC). Occupational fatalities during the oil and gas boom – United States, 2003–2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015 May 29; 64 (20): 551–554. PMID: 26020138.

УДК 617.7:618.3-039.38

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-84-89

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Таскина Е. С., Кибалина И. В., Мудров В. А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), e-mail: taskins@yandex.ru

Преэклампсия представляет собой мультисистемное заболевание, которое может включать сердечно-сосудистые изменения, гематологические нарушения, печеночную и почечную недостаточность, неврологические или церебральные проявления, а также поражение зрительного анализатора. Несмотря на значительный прогресс в понимании системных механизмов данного заболевания, патофизиология осложнений со стороны органа зрения остаётся актуальной для изучения. Зрительные симптомы беспокоят до 25% беременных с тяжелой преэклампсией и 50% пациенток, перенесших эклампсию. Понимание патофизиологических особенностей офтальмологических осложнений, сопровождающих развитие преэклампсии, необходимо для полноценного консультирования, ведения беременных женщин и выбора тактики родоразрешения. Большинство этих изменений носят временный характер и не требуют лечения, некоторые изменения могут оставаться постоянными. В данном литературном обзоре рассмотрены патофизиологические особенности основных офтальмологических осложнений гипертензивных осложнений во время беременности, включающих гипертоническую ангиоретинопатию, центральную серозную хориоретинопатию, экссудативную отслойку сетчатки и кортикальную слепоту.

Ключевые слова: преэклампсия, офтальмологические осложнения, гипертоническая ангиоретинопатия, центральная серозная хориоретинопатия, экссудативная отслойка сетчатки, кортикальная слепота.

## PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF OPHTHALMOLOGICAL DISORDERS IN PREECLAMPSIA

Taskina E. S., Kibalina I. V., Mudrov V. A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672000, Chita, Gorkiy St., 39a), e-mail: taskins@yandex.ru

Preeclampsia is a multisystem disorder that can include cardiovascular changes, hematologic abnormalities, liver and kidney dysfunction, neurological or cerebral manifestations. The eye and visual system are no exception. Visual symptoms affect up to 25% of pregnant women with severe preeclampsia and 50% of patients who have had eclampsia. An accurate understanding of pathophysiological features of ophthalmic complications in preeclampsia is necessary for appropriate management of pregnant women and determining the delivery mode. Most of these ocular

**changes are temporary and require no or little treatment, while others may remain for decades. This literature review presents pathophysiological features of the main ophthalmological disorders associated with preeclampsia including hypertensive retinopathy, central serous chorioretinopathy, exudative retinal detachment and cortical blindness.**

Keywords: preeclampsia, ophthalmological complications, hypertensive retinopathy, central serous chorioretinopathy, exudative retinal detachment, cortical blindness.

## Введение

Преэклампсия рассматривается как мультисистемное осложнение беременности, от которого страдают примерно 2–8% беременных женщин. Согласно статистическим данным преэклампсия является причиной более 50 000 материнских смертей в год во всем мире [1, 2]. Клинически преэклампсию диагностируют после 20-недельной беременности и характеризуют впервые возникшей артериальной гипертензией (систолическое и/или диастолическое давление  $\geq 140$  и/или 90 мм рт. ст. соответственно при двухкратном измерении), сопровождающейся протеинурией (300 мг/день). Преэклампсия может проявляться тромбоцитопенией, почечной недостаточностью, нарушением функции печени, отеком легких или церебральными или зрительными симптомами [3, 4]. Эклампсия представляет собой острое и опасное для жизни осложнение беременности, характеризующееся появлением тонико-клонических судорог, обычно у пациенток с ранее развившейся преэклампсией [3]. При тяжелой преэклампсии и эклампсии часто присутствуют неврологические симптомы в виде головной боли, спутанности сознания, обратимой слепоты и судорог [5, 6].

Эпидемиология и клинические проявления различаются между преэклампсией с ранним началом (возникающей до 34 недель), или «плацентарной», и преэклампсией с поздним началом (возникающей после 34 недель), или «материнской». Преэклампсия с ранним началом нередко проявляется развитием задержки развития плода, тогда как заболевание с поздним началом, часто связанное с материнским ожирением и/или гестационным сахарным диабетом, может характеризоваться развитием макросомии плода [7, 8]. Несмотря на гетерогенность клинической картины, исследования транскрипционного профиля указывают на общую сигнатуру генов в материнской крови для обоих подтипов преэклампсии, что позволяет предположить, что механизмы повреждения сосудов у матери, вероятно, более схожи, чем считалось ранее [2].

*Патофизиологические особенности преэклампсии и микрососудистых нарушений.* Преэклампсия относится к мультифакториальным заболеваниям, к этиологическим факторам которой можно отнести маточно-плацентарную ишемию, инфекции и воспалительные заболевания у женщины (пародонтоз, инфекция мочевыводящих путей, COVID-19), дисбиоз кишечника и ожирение у матери, нарушения сна, пузырный занос, заболевания плода (водянка плода, вирусная инфекция, трисомия 13 и уникальные осложнения многоплодной беременности), нарушение иммунной толерантности матери и плода и эндокринные нарушения (гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, гиперальдостеронизм), аутоиммунные заболевания, старение плаценты [8, 9].

С точки зрения патофизиологии преэклампсия рассматривается как системный сосудистый синдром, наблюдаемый у пациенток во время беременности, при котором как гипертензия, так и протеинурия указывают на наличие эндотелиальной дисфункции. Повышение артериального давления при преэклампсии характери-

зуется периферической вазоконстрикцией и снижением эластичности артерий [4].

В то время как диагностические критерии преэклампсии проявляются *de novo* после 20-недельной беременности, инициация развития преэклампсии начинается гораздо раньше во время беременности и связана с недостаточным ремоделированием маточных артерий и последующей ишемией плаценты [3, 4, 8, 10]. Цитотрофобласты, инвазия которых не происходит в материнские спиральные артериолы, не способны экспрессировать маркеры эндотелиальной адгезии, такие как: VE-кадгерин (VE-cadherin, CD144), интегрин  $\alpha\beta 1$  и  $\alpha V\beta 3$  (integrin  $\alpha\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$ ). Наличие подобных аномалий дифференцировки цитотрофобластов в плацентах женщин с преэклампсией позволяет предположить, что механизмы, способствующие ишемии плаценты, запускаются на очень ранних сроках беременности. Начиная с первого триместра у ряда пациенток регистрируется повышение уровня фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), который указывает на плацентарный ишемический стресс и может предвещать развитие преэклампсии [11]. В настоящее время концепция дефектной плацентации и неспособности трансформировать спиральные артерии матки стала центральной в патогенезе преэклампсии [2, 9].

Считается, что этиология преэклампсии связана с передачей антиангиогенных сигналов в кровообращение матери и системной эндотелиальной дисфункцией. При преэклампсии существует дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов, приводящих к повреждению эндотелия сосудов [1, 2, 9, 12]. К проангиогенным факторам относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), а к антиангиогенным – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), sFlt-1 и sEng связывают циркулирующие VEGF и PlGF, предотвращая их взаимодействие с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме этого, снижается передача сигналов оксида азота (NO), участвующего в релаксации сосудов [4].

Однако, учитывая, что эта неадекватная васкуляризация происходит на ранних сроках беременности, вполне вероятно, что субклиническая дисфункция материнского микрососудистого русла происходит параллельно и может даже предшествовать развитию явной сердечно-сосудистой дисфункции у этих женщин.

*Офтальмологические симптомы.* Осложнения преэклампсии распространяются на многие системы и органы, при этом зрительный анализатор не является исключением [13]. Существуют противоречивые мнения относительно исхода для матери и/или плода у пациенток с офтальмологическими осложнениями гипертензивных расстройств. В некоторых исследованиях сообщалось о плохом прогнозе для плода, в то время как в других было представлено отсутствие прогностических последствий для плода [5, 14].

Офтальмологические симптомы возникают у 25% пациенток с тяжелой преэклампсией и у 50% женщин, перенесших эклампсию. Офтальмологические нару-

шения проявляются затуманиванием зрения, мельканием мушек, дефектами полей зрения, фотопсией, а в тяжелых случаях – полной слепотой. Хотя нарушения зрения довольно распространены, полная слепота встречается редко, ее частота составляет 1–3% случаев. Слепота вследствие развития преэклампсии/эклампсии может быть обусловлена поражением сетчатки, зрительного нерва или затылочной коры головного мозга [5, 13, 15].

Поражение сетчатки включает фокальное или генерализованное сужение артериол, отек или экссудативную отслойку сетчатки. Поражение зрительного нерва характеризуется отеком и развитием острой ишемической нейропатии вследствие снижения кровоснабжения преламинарной части зрительного нерва. В настоящее время все больше внимания уделяется обратимой корковой слепоте, которая возникает в результате развития синдрома задней лейкоэнцефалопатии [5].

Редкие офтальмологические осложнения преэклампсии и эклампсии включают окклюзию центральной артерии или вены сетчатки, инфаркты хориоидеи, папиллофлебит, ишемическую нейропатию зрительного нерва, атрофию зрительного нерва, неврит зрительного нерва и пурчeropодобную ретинопатию [5, 16].

*Гипертоническая ретинопатия.* На патофизиологическом уровне первичной реакцией сосудистой сети сетчатки на системную артериальную гипертензию могут быть очаговая или диффузная вазоконстрикция. Согласно отчету Soma-Pillay P. et al. (2018), повышенные артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. у беременных женщин сопровождается уменьшением калибра артериол сетчатки на 1,9 нм [17]. Выраженная артериолярная вазоконстрикция встречается на глазном дне в 70% случаев преэклампсии.

Уменьшение скорости ретинального кровотока, вызванного сужением калибра артериол, приводит к ишемическому повреждению сетчатки, пигментного эпителия и хориоидеи. Физиологическая гестационная гиперкоагуляция на фоне вазоконстрикции у беременных в три раза чаще предрасполагает к микротромбообразованию с развитием геморагий и инфарктов сетчатки, чем у небеременных женщин [15]. Согласно исследованию He X. et al. (2021), практически у всех пациентов с тяжелой преэклампсией встречаются геморагические и ишемические хориоретинальные поражения различной степени выраженности [18]. В результате прогрессии эндотелиальной дисфункции происходят повышение проницаемости сосудов и экстравазация жидкости во внесосудистые пространства с развитием отека сетчатки и головки зрительного нерва, а также отложением твердых экссудатов с возможным формированием «фигуры звезды» в макулярной области [15].

Офтальмоскопические изменения при гипертонической ретинопатии визуализируются в виде нарушения соотношения калибра артерий и вен, штопорообразной извитости вен, артериовенозных пересечений, геморагий, твердых экссудатов, ватообразных очагов, паравазального или перипапиллярного отека, отека сетчатки и головки зрительного нерва, а также серозной отслойки сетчатки. В отличие от злокачественной гипертензии, ретинопатия, связанная с преэклампсией/эклампсией, обычно обратима, проходит вскоре после родов и специального лечения не требует [15, 17].

Важно учитывать, что функциональный спазм артериол сетчатки можно обнаружить примерно в 50% беременностей с физиологическим повышением артериального давления, которое исчезает после родоразрешения. Степень сужения может варьировать

в широких пределах – от 10% до 40%, поэтому только на основании осмотра глазного дна очень сложно дифференцировать нормальное течение беременности от патологического при преэклампсии [5].

Обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между выраженностью изменений артериол сетчатки и степенью основного вазоспазма при преэклампсии. Сопrotивление кровотоку, приводящее к развитию ретинальной ишемии, служит возможным объяснением причины появления зрительных симптомов [17]. Высказано предположение, что изменения сетчатки при преэклампсии могут косвенно указывать на уровень сосудистого статуса плаценты и, следовательно, характеризовать плацентарную недостаточность и массу плода при рождении. Выраженность гипертонической ретинопатии соответствует тяжести артериальной гипертензии у больных преэклампсией [19].

*Серозная отслойка сетчатки.* Серозная отслойка сетчатки является одной из неотложных ситуаций в офтальмологии и морфологически представляет собой отделение нейросенсорной сетчатки от ретинального пигментного эпителия. Частота развития составляет примерно 1–2% при тяжелой преэклампсии и 10% при эклампсии [20]. Часто регистрируются буллезные формы с билатеральным поражением, хотя в литературных источниках описаны и односторонние случаи [21]. Клинически серозная отслойка сетчатки проявляется внезапной потерей зрения. Может наблюдаться в любом триместре беременности, однако чаще всего это состояние появляется непосредственно накануне родов или вскоре после них [22].

Точный патофизиологический механизм развития данного осложнения при тяжелой преэклампсии или эклампсии не в полной мере изучен. Обычно он наблюдается при отсутствии значительных сосудистых нарушений сетчатки и разрывов сетчатки. Наличие эндотелиальной дисфункции и генерализованного вазоспазма способствует ишемии и развитию гипертонической хориоидопатии, механизм которой включает фибриноидный некроз хориоидальных сосудов, окклюзию хориокапилляров, а также некроз вышележащего пигментного эпителия сетчатки [23]. Развитие эпителиопатии приводит к нарушению гемато-ретинального барьера с образованием субретинальной жидкости, вызывающей отслоение нейрoэпителия [18].

Имеются данные о том, что изменения хориоидеи возникают у значительной части пациенток с преэклампсией. На структурной оптической когерентной томографии (ОКТ) обнаруживают увеличение толщины хориоидеи, а на ОКТ с функцией ангиографии зафиксировано снижение перфузии хориокапилляров по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами [24]. Lee C. S. et al. (2019) сравнивали томограммы у пациентов, перенесших серозную отслойку сетчатки на фоне преэклампсии и злокачественной гипертензии. В ходе исследования выявлено, что развитие характерных для гипертонической ретинопатии изменений на глазном дне в виде геморагий, твердых экссудатов, ватообразных очагов и отека диска зрительного нерва в большей степени связано с более длительным и высоким повышением артериального давления в группе со злокачественной гипертензией [23]. Есть предположение о том, что в результате гипертонического повреждения хориоидопатия возникает раньше, чем ретинопатия. Это может быть обусловлено тем фактом, что сосудистый ретинальный кровоток контролируется в основном посредством местной ауторегуляции, а хо-

риоидея иннервируется симпатическими и парасимпатическими волокнами [25]. Обструкция хориоидальных артериол, вероятно, из-за активации каскада свертывания крови, способствует их расширению и повышенной проницаемости, что приводит к ишемии и экстравазации субретинальной жидкости [22].

Munsell M. K. et al. (2023) описали случай очаговой экссудативной отслойки, сопровождающейся проявлениями цилиохориоидального выпота, приводящего к острой закрытоугольной глаукоме у пациентки с преэклампсией. Визуальные симптомы исчезли после родов [21]. Хориоидальные выпоты возникают в результате транссудации серозной жидкости в супрахориоидальное потенциальное пространство [26]. Этот сдвиг жидкости в интерстиций может быть вызван разницей гидростатического давления на фоне снижения внутриглазного давления или значительной гипертензии. Последний механизм более вероятен и схож с развитием генерализованных отеков при преэклампсии, вызванный, предположительно, дисбалансом сил Старлинга [27, 28].

Лечение серозной отслойки сетчатки при преэклампсии является консервативным и включает лечение основного заболевания. Спонтанное разрешение обычно происходит в течение нескольких недель, прогноз для зрения чаще всего хороший. После родов субретинальная жидкость реабсорбируется ретинальным пигментным эпителием, и острота зрения должна вернуться к уровню, существовавшему до отслойки [22]. Однако у пациенток с тяжелой преэклампсией может остаться необратимая потеря зрения, несмотря на разрешение серозной отслойки сетчатки, из-за обширного некроза пигментного эпителия сетчатки [15].

*Центральная серозная хориоретинопатия.* Центральная серозная хориоретинопатия представляет собой нечастое осложнение беременности с ежегодной частотой 0,008%, которое характеризуется накоплением субретинальной жидкости с развитием серозной отслойки нейросенсорной сетчатки в макулярной области [16, 29]. Наиболее распространенными симптомами являются: снижение остроты зрения, метаморфопсия, центральная скотома, нарушения цвето- и контрастной чувствительности. Заболевание может протекать совершенно бессимптомно и проходить спонтанно, а иногда иметь частые рецидивы. Беременные женщины входят в группу риска по данному заболеванию вследствие повышения уровня катехоламинов, способствующих увеличению уровня кортизола в третьем триместре [15]. Более того, вазомоторный стресс во время беременности может привести к дисфункции сосудистой оболочки и венозному застою, который, в свою очередь – к выпоту субретинальной жидкости [16].

В большинстве случаев заболевание не требует лечения, пациентки находятся под наблюдением с целью контроля остроты зрения и выполнения ОКТ макулы [30]. Однако результаты исследования Ochincius R. et al. (2022) свидетельствуют о значительной потере фоторецепторов даже у пациенток, у которых острота зрения существенно не изменилась после ремиссии или лечения заболевания [29].

*Корковая слепота.* Острая кортикальная слепота – одно из наиболее тяжелых проявлений преэклампсии и эклампсии, чаще всего является обратимым: утраченное зрение обычно восстанавливается в течение периода времени от 4 часов до 8 дней. Ее определяют как слепоту, возникающую в сочетании с нормальной офтальмоскопией глазного дна и функцией зрачков. Корковая слепота проявляется у 1–15% пациенток

с тяжелой преэклампсией или эклампсией. Иногда это может быть первым клиническим симптомом, предшествующим приступам тонико-клонических судорог за 4–7 часов [31].

Корковые поражения обычно двусторонние и часто локализируются в задних корковых областях головного мозга. Обычно наблюдаются двусторонние кортикально-затылочные поражения с пониженной плотностью на компьютерной томографии или гиперплотностью на T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии [31].

Синдром задней обратимой энцефалопатии определяется как клинический и рентгенологический синдром, характеризующийся головной болью, судорогами, измененным сознанием, кортикальной слепотой, другими очаговыми неврологическими симптомами и диагностической картиной вазогенного отека затылочных долей головного мозга. Данный синдром типичен для эклампсии и менее характерен для преэклампсии [32]. Lifson N. et al. (2019) сообщили о наличии жалоб на нарушение зрения у 27% пациенток с данным синдромом [33]. У большинства женщин, имеющих проявления тяжелой преэклампсии, включая головную боль, наблюдались изменения на магнитно-резонансной томографии, характерные для диффузного ишемического повреждения и микрокровоизлияний [34]. Примечательно, что отек мозга в большей степени связан с концентрацией лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, а не с уровнем артериального давления. В головном мозге ЛДГ экспрессируется как астроцитами, глиальными клетками, которые опосредуют нейрососудистую связь, так и нейронами, и считается, что более высокие уровни ЛДГ в спинномозговой жидкости и сыворотке указывают на гипоксическое повреждение головного мозга. Циркулирующие биомаркеры нейроаксонального повреждения повышены в середине и на поздних сроках беременности у женщин с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными соответствующего срока, что указывает на то, что повреждение гематоэнцефалического барьера предшествует появлению явных признаков преэклампсии [35].

Действительно, синдром задней обратимой энцефалопатии, как полагают, провоцируется системной эндотелиальной дисфункцией, которая в дальнейшем опосредует изменение церебральной вазорегуляции и нарушение гематоэнцефалического барьера. В подтверждение этому эндотелиальные клетки сосудов головного мозга человека демонстрируют большую проницаемость *in vitro* при воздействии плазмы женщин с преэклампсией по сравнению со здоровой беременностью [36].

Точный механизм корковой слепоты при преэклампсии/эклампсии не ясен. Она может являться следствием церебрального вазоспазма и ишемического повреждения или может возникнуть в результате вазогенного отека из-за повышенной проницаемости капилляров. Belfort M. A. et al. (1999) показали наличие различий в церебральном перфузионном давлении на транскраниальной доплерографии при умеренной и тяжелой преэклампсии [37]. При умеренной преэклампсии регистрировалось снижение церебрального перфузионного давления по сравнению с женщинами с нормальной беременностью, а при тяжелой преэклампсии, напротив, отмечалось увеличение данного показателя. Теория авторов заключалась в том, что при отсутствии тяжелых неврологических проявлений преэклампсии преобладающим отклонением следу-

ет считать церебральную гипоперфузию, связанную с вазоспазмом и ишемией, а при тяжелой преэклампсии – гиперперфузию с развитием гипертонической энцефалопатии, которая характеризуется нарушением церебральной ауторегуляции, повреждением гематоэнцефалического барьера с последующей экстравазацией жидкости в церебральную паренхиму и развитием вазогенного отека головного мозга [38].

Механизмы, лежащие в основе церебральной гиперперфузии при преэклампсии, остаются неясными. Низкая резистентность средней мозговой артерии при повышенном перфузионном давлении может указывать на то, что церебральная ауторегуляция нарушена при преэклампсии, или артериальное давление превышает верхний диапазон ауторегуляции (ауторегуляторный прорыв), а артериальное давление напрямую влияет на церебральный кровоток. Пределы цереброваскулярной ауторегуляции смещаются в сторону более высокого артериального давления при хронической гипертензии, но влияние беременности и преэклампсии на диапазон ауторегуляции не в полной мере изучено [4]. Еще одним

описанным механизмом развития корковой слепоты является геморрагический инсульт. Сообщалось о редких случаях полной слепоты вследствие двустороннего инфаркта коллатерального тела [39].

### Заключение

У беременных женщин с преэклампсией и эклампсией достаточно часто наблюдается нарушение зрительных функций различной степени выраженности. В связи с этим при выявлении таких нарушений важно своевременно установить причинно-следственную связь с гипертоническими расстройствами, что поможет не только спасти жизни как матери, так и ребенка, но и предупредить развитие офтальмологических осложнений, нередко приводящих к инвалидизации женщины.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Чулков В. С., Сюндюкова Е. Г., Чулков В. С. и др. Гипертензивные нарушения во время беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 12. С. 97–104. [Chulkov V. S., Syundyukova E. G., Chulkov V. S. et al. Hypertensive disorders during pregnancy and risk of cardiovascular disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24 (12): 97–104. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed20212412197.
2. Phipps E. A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S. A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Rev. Nephrol.* 2019; 15: 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
3. Erez O., Romero R., Jung E. et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226: S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
4. Stanhewicz A. E., Nuckols V. R., Pierce G. L. Maternal microvascular dysfunction during preeclamptic pregnancy. *Clin. Sci.* 2021; 14: 135 (9): 1083–1101. DOI: 10.1042/CS20200894.
5. Abu Samra K. The eye and visual system in the preeclampsia/eclampsia syndrome: What to expect? *Saudi J. Ophthalmol.* 2013; 27 (1): 51–3. DOI: 10.1016/j.sjopt.2012.04.003.
6. Sterrett M. E., Austin B., Barnes R. M., Chang E. Y. Optic nerve sheath diameter in severe preeclampsia with neurologic features versus controls. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 19: 22 (1): 224. DOI: 10.1186/s12884-022-04548-8.
7. Kim H. R., Lee B. K. Outcomes of singleton preterm very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension. *Sci. Rep.* 2023; 13: 13 (1): 6100. DOI: 10.1038/s41598-023-33206-y.
8. Овчарова В. С. Молекулярные механизмы этиопатогенеза преэклампсии // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2016. № 4. С. 129–134. [Ovcharova V. S. The molecular mechanisms of the pathogenesis of pre-eclampsia. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2016; (4): 129–134. (In Russ.)]
9. Jung E., Romero R., Yeo L. et al. The etiology of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226 (2S): S844–S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
10. Kornacki J., Olejniczak O., Sibiak R. et al. Pathophysiology of Pre-Eclampsia—Two Theories of the Development of the Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25: 25 (1): 307. DOI: 10.3390/ijms25010307.
11. Cindrova-Davies T., van Patot M. T., Gardner L. et al. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development. *Mol. Hum. Reprod.* 2015; 21 (3): 296–308. DOI: 10.1093/molehr/gau105. Epub 2014 Nov 11.
12. Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Страмбовская Н. Н., Колмакова К. А. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2019. № 1. С. 1–13. [Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Strambovskaia N. N., Kolmakova K. A. Prevalence and gene-gene interactions of gene polymorphism associated with arterial hypertension, endothelial dysfunction, disorders of hemostasis and folate metabolism

in patients with severe preeclampsia. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2019; (1): 1–13. (In Russ.)]

13. Синчихин С. П., Рамазанова Л. Ш., Степанян Л. В. и др. Патология органов зрения у беременных женщин (клиническая лекция) // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2019. Т. 6. № 2. С. 60–69. [Sinchikhin S. P., Ramazanova L. Sh., Stepanyan L. V. et al. Pathology of the organs of vision in pregnant women (clinical lecture). *V. F. Snegiryov Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 6 (2): 60–69. (In Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2019-6-2-60-69.

14. Anton N., Doroftei B., Ilie O. D. et al. Narrative Review of the Complex Relationship between Pregnancy and Eye Changes. *Diagnostics*. 2021; 11 (8): 1329. DOI: 10.3390/diagnostics11081329.

15. Матненко Т. Ю., Баринов С. В., Чуловский Ю. И. и др. Офтальмологические нарушения при гипертензионных осложнениях беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. № 1 (92). С. 12–19. [Matnenko T. Yu., Barinov S. V., Chulovsky Yu. I. et al. Ophthalmological disorders in hypertensive complications of pregnancy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2023; 1 (92): 12–19. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2686-7338-2023-1-12-19.

16. Morya A. K., Gogia S., Gupta A. et al. Motherhood: What every ophthalmologist needs to know. *Indian. J. Ophthalmol.* 2020; 68 (8): 1526–1532. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_2033\_19.

17. Soma-Pillay P., Pillay R., Wong T. Y. et al. The effect of preeclampsia on retinal microvascular caliber at delivery and post-partum. *Obstet. med.* 2018; 11 (3): 116–120. DOI: 10.1177/1753495X17745727.

18. He X., Ji Y., Yu M., Tong Y. Chorioretinal alterations induced by preeclampsia. *J. Ophthalmol.* 2021; 2021: 8847001. DOI: 10.1155/2021/8847001.

19. Uma M. S., Bhuvana S., Annamalai R., Muthayya M. Visual morbidity and spectrum of ophthalmic changes in pregnancy induced hypertension. *J. Family Med. Prim. Care*. 2022; 11 (6): 2488–2492. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1716\_21.

20. Kini A. T., Tappa S., Mitchell T. et al. Simultaneous Bilateral Serous Retinal Detachments and Cortical Visual Loss in the PRES HELLP Syndrome. *J. Neuroophthalmol.* 2021; 41 (1): 60–63. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000942.

21. Munsell M. K., Carducci N. M., Eton E. A. Exudative Retinal Detachment and Ciliochoroidal Effusion in Preeclampsia. *J. Vitreoretin. Dis.* 2023; 17; 7 (3): 254–258. DOI: 10.1177/24741264221147986.

22. Benlghazi A., Bouhtouri Y., Belouad M. et al. Bilateral serous retinal detachment in pre-eclampsia a rare but favorable complication: case report. *Oxf. Med. Case Reports*. 2023; 23; 2023 (10): omad109. DOI: 10.1093/omcr/omad109.

23. Lee C. S., Choi E. Y., Lee M. et al. Serous retinal detachment in preeclampsia and malignant hypertension. *Eye*. 2019; 33: 1707–1714. DOI: 10.1038/s41433-019-0461-8.

24. Urfalioglu S., Bakacak M., Ozdemir G. et al. Posterior ocular blood flow in preeclamptic patients evaluated with optical coherence tomography angiography. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 17: 203–208. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.07.001.

25. Bill A, Sperber G.O. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*. 1990; 4: 319–325. DOI: 10.1038/eye.1990.43.
26. Tran T., Okada M., Goh J. et al. Choroidal effusion as a manifestation of central serous chorioretinopathy: A case report. *Am.J. Ophthalmol. Case Rep.* 2022; 22; 25: 101311. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101311.
27. Starling E.H. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *The Journal of Physiology*. 1896; 19 (4): 312–326.
28. Сокологорский С.В., Овечкин А.М. Принцип Старлинга, гликокаликс и эндотелиальный поверхностный слой. Как совместить? //Анестезиология и реаниматология. 2018. № 6. С. 5–14. [Sokologorskiy S.V., Ovechkin A.M. Starling's principle, glycocalyx and endothelial surface layer: how can they be matched? *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018; (6): 5–14. (In Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology20180615.
29. Ochinciuc R., Munteanu M., Baltă G., Baltă F. Central serous chorioretinopathy in pregnancy. *Rom. J. Ophthalmol.* 2022; 66 (4): 382–385. DOI: 10.22336/rjo.2022.68.
30. Kakihara S., Hirano T., Wakabayashi M., Murata T. Widefield Optical Coherence Tomography Angiography for Pregnancy-Associated Central Serous Chorioretinopathy. *Asia Pac. J. Ophthalmol.* 2022; 11 (3): 294. DOI: 10.1097/APO.0000000000000437.
31. Waghmare S., Juneja A., Samanta R., Gaurav A. Posterior reversible encephalopathy syndrome-associated bilateral cortical blindness as presenting feature of severe pre-eclampsia. *BMJ Case Rep.* 2021; 15; 14 (7): e244797. DOI: 10.1136/bcr-2021-244797.
32. Tada M. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS) and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *No Shinkei Geka*. 2021; 49 (2): 342–348. DOI: 10.11477/mf.1436204396.
33. Lifson N., Pasquale A., Salloum G. Ophthalmic manifestations of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroophthalmology*. 2019; 43: 180–184. DOI: 10.1080/01658107.2018.1506938.
34. Chao A.S., Chen Y.L., Chang Y.L., Chao A., Su S.Y., Wang T.H. Severe pre-eclamptic women with headache: is posterior reversible encephalopathy syndrome an associated concurrent finding? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20 (1): 336. DOI: 10.1186/s12884-020-03017-4.
35. Andersson M., Oras J., Thorn S.E., Karlsson O., Kalebo P., Zetterberg H., Blennow K., Bergman L. Signs of neuroaxonal injury in preeclampsia-A case control study. *PLoS One*. 2021; 8; 16 (2): e0246786. DOI: 10.1371/journal.pone.0246786.
36. Bergman L., Acurio J., Leon J. et al. Preeclampsia and increased permeability over the blood brain barrier-a role of vascular endothelial growth receptor 2. *Am.J. Hypertens.* 2020; (34): 73–81. DOI: 10.1093/ajh/hpaa142.
37. Belfort M.A., Grunewald C., Saade G.R. et al. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999; 78 (7): 586–591.
38. Hammer E.S., Cipolla M.J. Cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015; 17 (8): 64. DOI: 10.1007/s11906-015-0575-8.
39. Digre K.B. Neuro-ophthalmology and pregnancy: what does a neuro-ophthalmologist need to know? *J. Neuroophthalmol.* 2011; 31 (4): 381–7. DOI: 10.1097/WNO.0b013e31823920cb.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.33-089.86-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-90-91

### «БАМПЕР-СИНДРОМ» ПРИ ГАСТРОСТОМИИ МЕТОДОМ «PUSH». ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ

<sup>1</sup>Аксельров М. А., <sup>2</sup>Разин М. П., <sup>3</sup>Минаев С. В., <sup>1</sup>Алиев Ф. Ш., <sup>4</sup>Емельянова В. А., <sup>1</sup>Алиев В. Ф., <sup>1</sup>Аксельров Е. М.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselrov@mail.ru

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310)

<sup>4</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75/2)

**Увеличение количества пациентов с нарушением глотательного рефлекса или состояниями, сопровождающимися изменениями глотки или пищевода, дало развитие новым оперативным технологиям гастростомии. К выигранным и малоинвазивным относится метод «push», но и он не лишен осложнений. В статье описываются клинические наблюдения редкого осложнения таких операций – формирование «бампер-синдрома» у детей, а также способы успешной коррекции данного состояния.**

Ключевые слова: бампер-синдром, гастростомия, дети.

### MANAGEMENT OF TWO CASES OF BURIED GASTROSTOMY BUMPER SYNDROME USING THE “PUSH” TECHNIQUE

<sup>1</sup>Aksel'rov M. A., <sup>2</sup>Razin M. P., <sup>3</sup>Minaev S. V., <sup>1</sup>Aliev F. Sh., <sup>4</sup>Emel'yanova V. A., <sup>1</sup>Aliev V. F., <sup>1</sup>Aksel'rov E. M.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: akselrov@mail.ru

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

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia (355017, Stavropol, Mira St., 310)

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikaite St., 75/2)

**Increase in the number of patients with impaired swallowing reflexes or pathologic conditions affecting the pharynx or the esophagus has led to the development of new gastrostomy techniques. Minimally invasive "push" method has recently gained considerable popularity. However, our experience has shown that complications may follow. The article below describes a rare complication of PEG – buried bumper syndrome in children, as well as methods for successful correction of this pathology.**

Keywords: buried bumper-syndrome, gastrostomy, children.

#### Введение

Нельзя отрицать факт того, что совершенствование анестезиолого-реанимационного обеспечения отразилось в том числе и на увеличении количества пациентов с нарушением глотательного рефлекса или состояниями, сопровождающимися изменениями или непроходимостью глотки и/или пищевода [1]. Кормление таких детей через рот невозможно или представляет собой сложный и длительный процесс, во время которого, с высоким риском аспирации, не всегда удается ввести необходимое по составу и объему питание. Выходом из такой ситуации является формирование гастростомы [2]. Несмотря на то, что в последние годы преобладают минимально инвазивные методики гастростомий, как и после любой операции, после гастростомии встречаются и осложнения [3]. К редким осложнениям (встречаются с частотой немногим более 1,5% от всех осложнений после гастростомии) относится миграция внутреннего фиксирующего бампера гастростомической трубки под кожу с развитием трофических нарушений, формированием пролежня стенки желудка и мягких тканей передней брюшной стенки [4]. Учитывая неосвещенность данного осложнения в специальной литературе по причине скуд-

ного количества наблюдений, описание своевременной диагностики и успешного лечения «бампер-синдрома» после гастростомии может быть интересно и полезно практикующим детским хирургам.

Цель исследования: оптимизация лечебных мероприятий при редком осложнении гастростомии методом «push».

#### Клиническое наблюдение 1

Девочка 3 лет. 11 недель назад, в связи с неврологическими нарушениями глотания, была сформирована гастростома методом «push». При осмотре обнаружено, что внутренний бампер для фиксации гастростомической трубки расположен непосредственно под кожей, целостность его нарушена не была (баллон заполнен 5 мл воды). Вокруг стомы мацерации кожных покровов не отмечалось, подтекания содержимого желудка, также, как и трудностей при введении питательных смесей, не наблюдалось (рис.).

Выполнено удаление «старой» гастростомической трубки из канала гастростомы, достигающего 2,0 см в диаметре. Новая гастростомическая трубка, под контролем ФГДС, установлена в просвет желудка. Введение питательных растворов в гастростому начато с посте-



Рис. Внешний вид осложненного гастростомического отверстия, устанавливаемая гастростома и вид после коррекции состояния (пояснения в тексте)

пленным расширением объема на вторые сутки после замены трубки. Область гастростомического канала обрабатывали мазями с противомикробным, противовоспалительным, анальгезирующим и некролитическим действием. На 7-е сутки лечения наблюдали восстановление поврежденного участка гастростомического канала.

#### Клиническое наблюдение 2

Мальчик 13 лет. Через 10 недель от момента установки гастростомы методом «push» ухаживающий персонал детского дома-интерната отметил выраженное подтекание пищи помимо гастростомической трубки, на фоне чего вокруг стомы появилась мацерация кожного покрова, ребенок начал терять в массе тела. При поступлении пациент осмотрен детским хирургом, выявлено состояние внутреннего фиксирующего бампера непосредственно под кожей, целостность баллона не нарушена.

Выполнено удаление гастростомической трубки. Раневой канал достигал 1,5 см в диаметре, сопровождался грануляционными разрастаниями. После санации раны в полость желудка установлена новая гастростомическая трубка. Проведена гастроскопия. Гастростомическая трубка установлена правильно, внутреннее отверстие стомы полностью смыкается вокруг трубки. В первые сутки после манипуляции ребенок переведен на полное парентеральное питание. Со вторых суток начата энтеральная нагрузка через гастростому в трофическом объеме, с постепенным его расширением до объема физиологической потребности в течение последующих 3–4 суток. Местное лечение антибактериальными мазями позволило добиться эпителизации пораженных тканей и на 10-е сутки выписать ребенка из стационара.

#### Обсуждение

После гастростомии могут развиваться ранние и поздние осложнения, которые принято делить на «малые» и «большие». Последние требуют дополнительной

операции. Первые осложнения возможно вылечить консервативно [5, 6].

Причиной «бампер-синдрома» является неправильный послеоперационный уход за гастростомой на дому или в лечебном учреждении. Сильное натяжение приводит к тому, что внутренний бампер гастростомической трубки вызывает пролежень стенки желудка и мягких тканей передней брюшной стенки с миграцией его до подкожной клетчатки [4]. Проявляется осложнение уменьшением расстояния от бампера до кожи, которое может сокращаться до 1,0 и менее сантиметра [7]. Считается, что данное осложнение характерно для гастростом, установленным методом «pull» [8]. Мы в своей практике, напротив, столкнулись с «бампер-синдромом», возникающим у детей – носителей гастростомы, установленной методом «push». Данный факт позволил удалить «старые» гастростомические трубки без лапаротомии или лапароскопии и реконструкции гастростомического канала. Применение парентерального питания и местных мазей позволило купировать воспаление и восстановить нормальный диаметр гастростомического канала.

#### Заключение

Гастростомы, установленные как методом «pull», так и методом «push», нуждаются в правильном уходе, в частности в своевременной коррекции расстояния между внутренним и наружным фиксирующими бамперами по мере изменения толщины подкожно-жирового слоя, на фоне роста ребенка и его прибавки в весе.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Рыжов Е.А., Ерпулева Ю.В., Корсунский А.А. Опыт гастростомии у детей в критических состояниях // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 4. № 3. С. 21–26. [Ryzhov E. A., Erpuleva Yu. V., Korsunsky A. A. Experience of gastrostomy in children in critical conditions. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014; 4 (3): 21–26. (In Russ.)]
2. Heuschkel R. B., Gottrand F., Devarajan K. et al. Position statement on the management of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60: 131–41.
3. Blumenstein I., Shastri Y. M., Stein J. Gastroenteric tube feeding: Techniques, problems and solutions. *World J. of Gastroenterology*. 2014; 20 (26): 8505–8524.
4. Afifi I., Zarour A., Al-Hassani A. et al. The Challenging Buried Bumper Syndrome after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Case reports in gastroenterology*. 2016; 10 (2): 224–232.

5. Бондаренко С.Б. Применение пункционной гастростомии у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 5. № 1. С. 93–97. [Bondarenko S. B. Use of puncture gastrostomy in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2015; 5 (1): 93–97. (In Russ.)]
6. Retes F. A. et al. Comparison of the pull and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy techniques in patients with head and neck cancer. *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5 (3): 365–373.
7. Müller-Gerbes D., Aymaz S., Dormann A. J. Management of the buried bumper syndrome: a new minimally invasive technique – the push method. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2009; 47 (11): 1145–1148.
8. Lee T. H., Lin J. T. Clinical manifestations and management of buried bumper syndrome in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 68 (3): 580–584.

## ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СОЦИАЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ТРАВМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

<sup>1</sup>Баринов А. Е., <sup>1</sup>Фокина Е. В., <sup>1,2</sup>Баринов Е. Х., <sup>3</sup>Мальцев А. Е.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8)

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Экспертная оценка при определении утраты трудоспособности в результате травмы имеет важное значение для установления степени нарушения функций и ограничений жизнедеятельности больных в том числе для решения задач судебно-медицинской и медико-социальной экспертизы. При решении вопросов медико-социального характера в судебной медицине проводятся комиссионные или комплексные экспертизы. Данные экспертные исследования связаны с необходимостью определения степени утраты профессиональной трудоспособности и степени тяжести вреда, причиненного здоровью, в случаях различных видов травм и их последствий, связанных с потерей производительной способности, возникновением психического расстройства и т.п. Проанализирован случай из экспертной практики, который связан с нарушениями опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, медико-социальная экспертиза, нарушение опорно-двигательной системы, инвалидность.

## EXPERT ASSESSMENT OF FUNCTIONAL ABNORMALITIES, DISABILITIES AND SOCIAL CONSEQUENCES RESULTING FROM MUSCULOSKELETAL INJURIES

<sup>1</sup>Barinov A. E., <sup>1</sup>Fokina E. V., <sup>1,2</sup>Barinov E. Kh., <sup>3</sup>Mal'tsev A. E.

<sup>1</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklay St., 8)

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Expert assessment of disability following injury or trauma is important for determining the degree of impairment and functional limitations of individuals. Forensic examinations are necessary to determine work disability degree and severity of harm done to the individual's health following trauma or injury. This research presents a case report relating to musculoskeletal disorders.

Keywords: forensic medical examination, medical and social examination, musculoskeletal disorders, disability.

### Введение

При решении вопросов медико-социального характера в судебной медицине проводятся комиссионные или комплексные экспертизы, по назначению (постановлению, определению) лица или органа (правоохранительных органов, суда). Данные экспертные исследования связаны с необходимостью определения степени утраты профессиональной трудоспособности и степени тяжести вреда, причиненного здоровью, в случаях различных видов травм и их последствий, связанных с потерей производительной способности, возникновением психического расстройства и т.п. Комплексный подход в решении ряда вопросов очень важен для определения степени выраженности функциональных нарушений пострадавших [1].

Экспертная оценка при определении утраты трудоспособности в результате травмы имеет важное значение для определения степени утраты органом его функции, а также решения вопросов оценки ограничений жизнедеятельности больных, вызванных стойким расстрой-

ством функций организма вследствие заболеваний и травм.

Объективная, всесторонняя экспертная оценка каждого случая, по которому назначено экспертное исследование, возможна с обязательным привлечением в экспертную комиссию опытных врачей клиницистов (врачей узких специальностей) травматологов-ортопедов, хирургов. Так как только с участием в экспертизах опытных, практикующих врачей клиницистов, с использованием специальных клинических знаний, использованием медико-технических средств возможно определить те или иные нарушения функциональных возможностей опорно-двигательной системы, а также состояния, заболевания, патологии.

Так, например, при проведении экспертиз с участием медико-социального эксперта неотъемлемой частью в исследовании являются современные инструментальные методы и международные оценочные системы. Также совместно с врачами травматологами-ортопедами, рентгенологами проводят оценку клинических прояв-

лений патологического процесса, дают оценку рентгенологической стадии изменений и нарушений функций суставов [2].

Телесные повреждения не всегда влекут ограничения способности к трудовой деятельности и длительное расстройство здоровья. Решение вопросов определения степени утраты профессиональной трудоспособности устанавливается в соответствии с нормативными документами: Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 № 789 (ред. от 25.03.2013), Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 30 сентября 2020 г. № 687н [3].

В связи с разработанными программами реабилитации и абилитации инвалидов, получивших травмы опорно-двигательной системы организма, увеличилось число переосвидетельствований, проведенных в бюро медико-социальной экспертизы с целью восстановления трудоспособности и переустановления группы инвалидности [4–6].

#### *Наблюдение из экспертной практики*

Из искового заявления о взыскании страховой суммы по договору страхования жизни в целях погашения задолженности по кредитному договору, взыскании штрафа и морального вреда известно: в 2021 г. между банком и заемщиком гр. Д., 73 лет, был заключен договор залога. Залогодатель по договору передал гр. Д. в залог транспортное средство в виде автомашины. По условиям банка заемщик должен был заключить договор страхования. В полисе страхования указано, что страховым случаем является и подлежит 100%-ному возмещению «стойкая нетрудоспособность (инвалидность), полученная (установленная) в течение срока страхования». В связи с имеющимся у гр. Д. заболеванием «Посттравматический двусторонний коксартроз II–III ст. с выраженными нарушениями функций», развившемся после заключения договора страхования, была присвоена 2-я группа инвалидности по общему заболеванию и выдана справка об инвалидности. Экспертам были предоставлены медицинские документы (медицинские карты пациента), пленки рентгенологических исследований. Перед экспертами были выставлены вопросы с целью установления нарушений функций организма гр. Д. вследствие заболеваний, дефектов или получения травм. Согласно данным медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, гр. Д. состоит на учете с 2000 года. В листе уточненных диагнозов записей обращения за медицинской помощью по поводу травм и диагностики деформирующего остеоартроза суставов нижних конечностей до 2021 года не имеется. По анамнезу состоит на диспансерном учете у хирурга по поводу коксартроза с 2016 года. При обращении гр. Д. в 2016 г. в ортопедотравматологический центр ему был установлен диагноз: «Двусторонний коксартроз II–III ст., артроз обоих голеностопных суставов II ст.», что не соответствует данным проведенного рентгенологического исследования от 2016 г., при обращении гр. Д. в рентгенологическое отделение установлено: Заключение: Деформирующий остеоартроз – коксартроз левого тазобедренного сустава. По данным рентгенологических исследований, проведенных в рамках настоящего освидетельствования, было установлено: данные от 13.01.2022 – начальные рентгенологические признаки остеоартроза правого и левого тазобедренных суставов; начальные рентгенологические признаки остеоартроза левого голеностопного сустава; нижняя пяточная шпора. Таким образом, по данным рентгенологических исследований у гр. Д. отсутствуют признаки 1-й, 2-й, 3-й степени

остеоартроза, которые также не нашли своего подтверждения по результатам клинических данных в качестве симптомов, присущих данным стадиям развития болезни. При обращении гр. Д. в ортопедотравматологический центр у него установлены заболевания: посттравматический двусторонний коксартроз II–III ст., артроз обоих голеностопных суставов II ст.; контрактура тазобедренных коленных суставов, болевой синдром, значительные статико-динамические нарушения. Следует отметить, что значительные нарушения статодинамических функций – это практическая неспособность к самостоятельному передвижению (лежание, постельные больные или способные с большим трудом с посторонней помощью встать у кровати и сделать несколько считанных шагов – в пределах нескольких метров от кровати – с ходунками и с помощью другого лица). Однако гр. Д. передвигался самостоятельно, без использования дополнительных средств. Диагноз «Двусторонний коксартроз II–III ст.» был установлен гр. Д. без проведения комплекса медицинских мероприятий, предусмотренных стандартом первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости», утвержденным на основании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1132н. Гр. Д. не были проведены ультразвуковое исследование суставов, электродиагностика, определение электровозбудимости (функциональных свойств) периферических двигательных нервов и скелетных мышц, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав), компьютерная томография суставов, необходимые лабораторные биохимические исследования и др. В представленных материалах и медицинских документах отсутствует точная информация, требующая для факта установления инвалидности: количество больничных листов (именно по суставу) за последние 12 месяцев и их продолжительность в днях; количество стационарных лечений за последние 12 месяцев и полностью диагнозы – основные и сопутствующие; отсутствуют измерения окружности бедер и голеней в средних третях на обеих ногах; нет индивидуальной программы реабилитации – с записями о нуждаемости в эндопротезировании тазобедренного сустава – с диагнозом: двусторонний коксартроз II–III степени; нет указания на характер боли: постоянный и очень сильный и/или бывают периоды его затихания и бывают периоды его обострения. Также следует отметить, что данные объективного обследования гр. Д., подтверждающие установленный диагноз, наличие нарушений функций тазобедренных и голеностопных суставов II–III степени, которые могут приводить к выраженным статодинамическим нарушениям, и являются критерием для установления второй группы инвалидности, отсутствуют – по данным объективного обследования врачом хирургом и врачом травматологом-ортопедом (Протокол врачебной комиссии). Ограничения движений в тазобедренных суставах выражены незначительно. Также в представленном на исследование направлении на медико-социальную экспертизу лечебно-профилактическим учреждением указано, что гр. Д. проходит наблюдение в связи с имеющимся у него заболеванием, в лечебных учреждениях с 2001 года. Из истории заболевания известно: больным себя считает с 2001 года, когда появились боли в тазобедренных суставах, голеностопных суставах. Периодически лечился амбулаторно, стационарно».

Таким образом, учитывая вышеуказанное, можно сделать вывод: оснований для установления причинно-

следственной связи между заболеваниями, имевшимися у гр. Д., и установлением ему 2-й группы инвалидности по общему заболеванию не имеется в связи с отсутствием функциональных нарушений, позволяющих вынести экспертное заключение о наличии признаков инвалидности.

Вторая группа инвалидности устанавливается при наличии выраженных нарушений статодинамических функций в стадии декомпенсации. Также при условии неблагоприятного течения заболевания с быстро прогрессирующими клинико-функциональными данными или протекающими длительные время. Могут быть рекомендованы облегченные условия труда, освобождение от опасных условий труда с предоставлением комфортных условий работы. Возможны рекомендации работ в специально созданных условиях с легким физическим напряжением, при котором энерготраты не превышают 9,24 кДж/мин. (1-я категория труда), время нахождения в одной позе не более 25% рабочего времени, ходьба – не более 10% рабочего времени. Так же имеется рентгенологическая классификация, используемая в практике МСЭ (медико-социальной экспертизы) [7, 8].

При проведении комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз важное значение име-

ет анализ представленных на экспертизу медицинских документов с результатами диагностических и лабораторных исследований. Привлечение в экспертные комиссии опытных, практикующих врачей клиницистов позволяет объективно, на высоком уровне выявлять факторы (объективные, субъективные), влияющие на оценку эффективности проведенных лечебных мероприятий, правильно оценивать этапы восстановления функций организма, что, в свою очередь, повышает объективность экспертных выводов и сокращает процент экспертных ошибок [1,2].

#### Заключение

Совместная экспертная работа с врачами медико-социальными экспертами позволяет выявить спектр новых подходов к оценке экспертных критериев по установлению временной и стойкой нетрудоспособности.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

#### Литература/References

1. Путинцев В.А., Фетисов В.А., Пирожкова Т.А. Судебно-медицинские вопросы установления стойкой утраты трудоспособности в случаях повреждения тазобедренного сустава // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2006. № 2. С. 26–27. [Putintsev V. A., Fetisov V. A., Pirozhkova T. A. Forensic medical issues of establishing permanent disability in cases of hip joint injury. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2006; 2: 26–27. (In Russ.)]

2. Пирожкова Т.А. Результаты медико-социальной экспертизы после эндопротезирования коленного сустава // Сборник научных статей НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации Республики Беларусь. Минск, 2004. № 6. С. 90–93. [Pirozhkova T. A. Results of medical and social expertise after knee replacement. *Sbornik nauchnykh statei NII mediko-sotsial'noi ekspertizy i reabilitatsii Respubliki Belarus'*. Minsk, 2004; 6: 90–93. (In Russ.)]

3. Приказ Минтруда России от 30.09.2020 № 687н «Об утверждении критериев определения степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». [Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation No. 687n dated 30.09.2020. (In Russ.)]

4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13 июня 2017 г. № 486н «Об утверждении Порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной эксперти-

зы, и их форм». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation No. 486n dated June 13, 2017. (In Russ.)]

5. Федеральный закон от 24 ноября 1995 года № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» с изменениями и дополнениями. [Federal Law No. 181-FZ of November 24, 1995 "On Social Protection of Persons with Disabilities in the Russian Federation" with amendments and additions. (In Russ.)]

6. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 "On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation. (In Russ.)]

7. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ и Министерства здравоохранения РФ от 10 июня 2021 г. № 402н/631н «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 10, 2021 No. 402n/631n. (In Russ.)]

8. Приказ Минтруда России от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». [Order No. 585n of the Ministry of Labor of the Russian Federation dated August 27, 2019. (In Russ.)]

УДК 616.993.192.1:616-006.3.04:616.98

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-94-97

## ТОКСОПЛАЗМОЗ И САРКОМА КАПОШИ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*Леонтьева О. Ю., Зубова М. М., Токарева Е. М., Дмитрива Х. М., Юскова А. А.*

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51), e-mail: 20zubovamargarita00@gmail.com

**Данная работа посвящена оппортунистическим инфекциям у иммунокомпрометированных больных. Нашей целью является описание случаев оппортунистических инфекций у больных с ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию. В статье представлены клинические случаи пациентов, страдающих от оппортунистических заболеваний, таких как саркома Капоши и токсоплазмоз. Оба пациента, осведом-**

ленные о своем иммунном статусе, осознанно отказывались от принятия антиретровирусной терапии, что привело к сильному подавлению иммунитета и развитию вторичных заболеваний.

Ключевые слова: оппортунистические инфекции, саркома Капоши, токсоплазмоз.

## TOXOPLASMOSIS AND KAPOSI SARCOMA IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS: CLINICAL CASES

Leont'yeva O. Yu., Zubova M. M., Tokareva E. M., Dmitrieva K. M., Yuskova A. A.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: 20zubovamargarita00@gmail.com

**This scientific paper is devoted to opportunistic infections in immunocompromised patients. The study aims to describe cases of opportunistic infections in HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy (ART). The article presents clinical cases of opportunistic diseases such as Kaposi sarcoma and toxoplasmosis. Both the patients refused ART ignoring their poor immunity. It resulted in severe immune suppression and development of secondary diseases.**

Keywords: opportunistic infections, Kaposi sarcoma, toxoplasmosis.

### Введение

Оппортунистические инфекции – это заболевания, которые в норме у здоровых людей не приводят к серьезным последствиям. В статье представлены клиническое развитие и механизм реализации инфекций: саркомы Капоши (СК) и токсоплазмоза у иммунокомпрометированных пациентов. На 31 декабря 2023 года в Российской Федерации заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 40,04 на 100 тыс. населения (58 740 случаев). В 2023 году в Архангельской области заболеваемость ВИЧ инфекцией составила 20 на 100 тыс. населения (263 случая). Показатель летальности иммунокомпрометированных пациентов в Архангельской области составил 0,9% на 100 тыс. населения, данные представлены общей смертностью. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (ФНМЦ ПБ СПИД) на долю саркомы Капоши приходится 1,2% из всех оппортунистических заболеваний, 2,5% – на токсоплазмоз [1]. Саркома Капоши – это мультицентрическая опухоль сосудистого происхождения с низкой степенью злокачественности, с преимущественным поражением кожи, а также внутренних органов и лимфатических узлов. На сегодняшний день принято считать, что причиной развития опухоли является вирус герпеса VIII типа (HHV8) [2].

В России в 2023 г. выявлено 460 случаев саркомы Капоши [3]. СК, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, поражает не только кожу и слизистые, наряду с этим возможен генерализованный процесс в лимфатических узлах, желудочно-кишечном тракте, печени, селезенке, органах дыхательной системы. Причем легкие поражаются примерно в 20–50%, а при жизни установить диагноз удается лишь у 10–15% пациентов. В большинстве случаев диагноз СК ставится на основании клинических признаков (появление специфической энантемы) [4]. Так как СК является системным заболеванием с возникновением сосудистых опухолей, по сравнению с другими опухолями лечение включает в себя контроль роста, поэтому стандартной схемы лечения не существует. Необходимо учитывать иммунный статус пациента и стадию заболевания. Местное лечение заключается в хирургическом вмешательстве, химиотерапии. В качестве системной терапии применяют противоопухолевые, иммунологические препараты [3]. У пациентов, не получавших АРВТ, ее назначение может привести к регрессу СК.

Одной из самых частых причин гибели иммунокомпрометированных пациентов является токсоплазмоз. Токсоплазмоз – это заболевание, которое вызывает *Toxoplasma gondii*. У пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще всего регистрируют церебральную форму. В Российской Федерации ежегодно выявляется до 800 случаев токсоплазмоза в год [5]. Клинически заболевание проявляется полиморфизмом, так как основная роль в развитии заболевания приходится на нарушение продукции цитокинов, также снижается концентрация сывороточного гамма-интерферона. В результате происходят активация латентной инфекции и генерализация процесса [6]. Диагностика включает проведение лабораторных исследований: иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР). Однако следует отметить, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией количество специфических антител вырабатывается в недостаточном количестве, в таких случаях ИФА на иммуноглобулины к токсоплазме может быть отрицательным [7]. Клинически заболевание протекает с очагово-неврологическим дефицитом центрального генеза. Для подтверждения диагноза наиболее информативным является проведение магнитно-резонансной томографии [8].

В статье описаны клинические проявления заболеваний, диагностика и методы лечения, а также представлены фотографии пациента с саркомой Капоши с диссеминированной формой. В обоих случаях пациенты с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции отказались от приема антиретровирусной терапии (далее АРВТ), что повлекло за собой присоединение вторичных инфекций. Наиболее эффективной профилактикой оппортунистических инфекций на сегодняшний день является своевременное и регулярное применение АРВТ.

### Клиническое наблюдение 1

Мужчина, 52 года, житель Коношского района, поступил 24.03.2024 (на 11-й день болезни) в Центр инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы (ЦИБ АОКБ) по направлению из Коношской Центральной районной больницы (ЦРБ) с диагнозом: внебольничная очаговая двусторонняя пневмония, неуточненной этиологии, тяжелое течение, ВИЧ-инфекция, саркома Капоши. При поступлении пациент предъявлял жалобы на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, малопродуктивный кашель с трудноотделяемой мокротой,

повышение температуры до 38,5 °С, высыпания на коже лица, туловища, конечностей.

Анамнез жизни без особенностей. Эпидемиологический анамнез: за последние 6 месяцев выезжал за пределы Коношского района, с инфекционными больными не контактировал. ВИЧ-инфекцией был заражен женой. На фоне отказа от приема АРВТ женщина скончалась в 2023 году. Пациент постоянно проживает в Москве, работает водителем у индивидуального предпринимателя, в свободное время злоупотребляет алкоголем.

Диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен в 2018 году, когда пациент находился на стационарном лечении в Коношской ЦРБ. Было рекомендовано обратиться в СПИД центр по месту регистрации. Данные рекомендации пациент игнорировал, дообследование не проходил по причине «хорошего самочувствия», АРВТ не получал. Со слов больного, на протяжении 10 дней с 03.03.2024 появились жалобы на слабость, сухой кашель, одышку в покое, подъемы температуры до 38,5 °С, боли в грудной клетке, кровоизлияния в склеры, высыпания на коже, которые распространились с лица по всему телу. Высыпания представлены многочисленными пятнами различного размера – 1–5 см, бляшки синюшно-бурого цвета диаметром около 1–3 см, вокруг некоторых очагов желто-зеленое окрашивание (рис. 1). Лицо практически полностью заполнено очагами (рис. 2), отечно. На слизистой оболочке рта опухолевидное образование пурпурного цвета. Периферические лимфатические узлы увеличены, безболезненные при пальпации. Самостоятельно никакие препараты не принимал. 13.03.2024 вызвал участкового терапевта на дом, был госпитализирован в реанимационное отделение Коношской ЦРБ с предварительным диагнозом: внебольничная очаговая двусторонняя пневмония, неуточненной этиологии, тяжелое течение. Диагноз был подтвержден рентгенологически, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки: двусторонний диссеминированный процесс в легких. На фоне проведенного стационарного лечения (цефепим, затем ванкомицин, меронем, дексаметазон, отхаркивающие препараты) в первые три дня положительная динамика (уменьшение одышки), с 17.03.2024 ухудшение состояния (нарастание одышки, усиление кашля). Пациент был направлен в ЦИБ АОКБ для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра был поставлен диагноз: Саркома Капоши диссеминированная форма, ВИЧ-инфекция стадия 4В, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ.

При поступлении в ЦИБ АОКБ были выполнены дополнительные лабораторные исследования: анализ крови на вирусную нагрузку, иммунограмма. По данным анализов от 19.03.2024, вирусная нагрузка составила  $7 \times 10^6$  копий/мл. В иммунограмме уровень CD4 73 кл/мкл, CD8 159 кл/мкл, ИРИ (иммунорегуляторный индекс) 0,46. В отделении была назначена следующая терапия – диета стол ОВД, постельный режим, бисептол, преднизолон, фолиевая кислота, флуконазол, фуросемид, инфузионная терапия (NaCl 0,9%-ный, KCl 4%-ный, MgSO<sub>4</sub> 25%-ный, цитофлавин), проведена гемотрансфузия тромбоцитарной массы, постоянная кислородотерапия. Также с 25.03.2024 пациент стал получать АРВТ (зидовудин, невирапин, ламивудин). Химиотерапия не требовалась, так как в подавляющем большинстве случаев происходит регрессирование саркомы Капоши на фоне АРВТ. Консультирован онкологом.

За время госпитализации пациент находился на постоянной кислородотерапии (уровень SpO<sub>2</sub> был 90%),



Рис. 1 и 2. Высыпания на лице и туловище

но несмотря на это, наблюдалась отрицательная динамика: нарастание одышки и прогрессирование дыхательной недостаточности, ЧД 45 в минуту, нарушение сознания проявлялось в виде оглушения. В связи с этим пациент был переведен на ИВЛ. Состояние продолжало ухудшаться, произошла дестабилизация гемодинамики. Несмотря на проводимую терапию, 02.04.2024 пациент скончался.

#### Клиническое наблюдение 2

Мужчина, 41 год, житель г. Архангельска, переведен бригадой скорой медицинской помощи в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) центра инфекционных болезней (ЦИБ) из неврологического отделения Первой городской клинической больницы (НО ПГКБ) 14.03.2024 с диагнозом: менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Токсоплазмоз? ВИЧ-инфекция – стадия вторичных заболеваний IVB на фоне отсутствия АРВТ. Полиорганная недостаточность (сердечно-сосудистая, дыхательная). Острый миокардит на фоне основного заболевания, диффузного характера (передней, переднеперегородочной стенкам), ХСН II, ФК 3, снижение СФ, гипотония. Отек легких, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. Анемия средней степени.

При поступлении жалобы самостоятельно не предъявляет ввиду тяжести состояния.

Из анамнеза заболевания известно, что поступил в НО ПГКБ 22.02.2024 с подозрением на острую недостаточность мозгового кровообращения. Ухудшение в течение 5 дней – нарастание общей слабости, появление речевых нарушений (со слов родственников), «дискомфорта» в левых конечностях. За неделю до появления вышеописанных жалоб отмечался эпизод гипертермии до 38,0 °С, кашель. Также, со слов жены, с лета похудел на 30 кг, с начала зимы выраженная сонливость, слабость. О диагнозе ВИЧ-инфекция семья не знала, диагноз был установлен уже в 2014 году, от АРВТ отказался. При поступлении на спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга выявлены очаговые изменения, изначально расцененные как инфаркт головного мозга. Выполнена спинномозговая пункция от 14.03 – ликвор бесцветный, белок 0,6 г/л, лактат 1,4 ммоль/л, цитоз 0,067 кл/мкл, эритроциты 2–4 в п/зр. В клинических анализах от 14.03 отмечалась выраженная лейкопения (до  $0,95 \times 10^9$ /л), незначительное повышение СРБ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ликвора на ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типа от 14.03 – отрицательно. 28.02.2024 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастом – данные за новообразование головного мозга в области базальных ядер справа, данных за ишемию головного мозга не получено. При контроле МРТ в динамике от 11.03 – признаки многоочагового поражения головного мозга, наиболее обширные в области базальных ядер справа. С вечера 13.03 резкое ухудшение самочувствия – нарастание общемозговой симптоматики,

нестабильность гемодинамики (гипотония 80/60), нарастание одышки. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 14.03 – признаки отека легких, двусторонний гидроторакс, гидроперикард. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 14.03 – умеренная гепатоспленомегалия, небольшое количество жидкости. По данным анализов от 14.03 вирусная нагрузка составила  $4,57 \times 10^4$  копий/мл. Уровень CD4 4–11 кл/мкл. В течении всего периода лечения сохранялась лихорадка до 39,0°C, состояние оставалось тяжелым, нарастал неврологический дефицит, перестал вставать с кровати, нарастание общемозговой симптоматики, нестабильность гемодинамики (гипотония 80/60), нарастание одышки. В лечении получал гепарин, меропенем, начата АРВТ (вифротен, амивирен, каледавир).

Анамнез жизни без особенностей. Эпидемический анамнез: ВИЧ+, выявлен в 2014 году. Заражен, предположительно, в 2012 году при случайном половом контакте от ВИЧ+ женщины (АРВТ не получала, умерла в 2013 году от пневмоцистной пневмонии). Диагноз принять не мог. К врачам не обращался. От семьи диагноз предпочел скрыть. 21.01–21.02 – был в командировке (местонахождение на Баренцевом море).

ПЦР ликвора от 19.03 – положительно на токсоплазму; ВЭБ – положительно (957 копий). В плазме крови 15.03 – антитела IgM к токсоплазме отрицательно; IgG – в большом количестве, ВЭБ-NA-IgG – положительно, ВЭБ-VCA-IgM – отрицательно.

В отделении была назначена терапия: инфузионная терапия, цитофлавин, эниксум, фуросемид, витамин B<sub>12</sub>, фолиевая кислота, бисептол, меропенем, АРВТ (вифротен, амивирен, каледавир), оксигенотерапия.

За время нахождения в ОАР ЦИБ отрицательная динамика состояния пациента. 25.03 ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности и нарастания кисло-

родозависимости выполнена защита дыхательных путей и перевод на ИВЛ. 27.03 больной скончался.

### Обсуждение

Саркома Капоши – редкое заболевание, на которое приходится 1,2% от всех оппортунистических инфекций. На долю токсоплазмоза приходится 2,5%. На территории Архангельской области первые случаи токсоплазмоза у больных с ВИЧ-инфекцией стали появляться относительно недавно (в 2022–2023 годах) и были единичными. Саркома Капоши также встречается не часто в нашей области, около 2–3 случаев в год.

На наш взгляд, после установки диагноза ВИЧ-инфекция пациенты должны начать принимать антиретровирусную терапию, чтобы предотвратить развитие оппортунистических инфекций и распространение вируса. Первоначально данные пациенты поступили в отделения с такими диагнозами, как внебольничная двусторонняя пневмония и ОНМК, но по истечении нескольких дней, несмотря на проводимую терапию, которая была начата несвоевременно, иммуносупрессия привела к летальному исходу.

### Заключение

Таким образом, отсутствие АРВТ у иммунокомпromетированных пациентов приводит к тяжелым последствиям: выраженной иммуносупрессии, присоединению оппортунистических инфекций и генерализации процесса.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2023 году». [Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom. Spravka "VICH-infektsiya v Rossiiskoi Federatsii v 2023 godu". (In Russ.)]
2. Огнерубов Н. А., Антипова Т. С. Диссеминированная саркома Капоши с поражением костей у ВИЧ-инфицированных больных. Клинический случай // Современная онкология. 2021. № 4. С. 598–602. [Ognerubov N. A., Antipova T. S. Disseminated Kaposi sarcoma with osseous metastases in patients with HIV infection. Case report. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 4: 598–602. (In Russ.)]
3. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. ил. 276 с. [Kaprin A. D. et al., editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2024. il. 276 p. (In Russ.)]
4. Бахтеева Л. Б., Шарая М. Б., Хасанова Г. Р., Нагимова Ф. И. Генерализованная саркома Капоши у ВИЧ-инфицированного пациента // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28. № 4. С. 263–270. [Bakhteeva L. B., Sharaeva M. B., Khasanova G. R., Nagimova F. I. Disseminated Kaposi's sarcoma in patient with human immunodeficiency virus infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023; 28 (4): 263–270. (In Russ.)]
5. Попова А. Ю. Ситуации по токсоплазмозу в Российской Федерации // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 16 декабря 2016 года № 01/16835–16–27. [Popova A. Yu. Situatsii po toksoplazmозу v Rossiiskoi Federatsii. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka. Letter dated December 16, 2016 N 01/16835–16–27. (In Russ.)]
6. Сарсекеева Н. Е. ВИЧ-инфекция и токсоплазмоз // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–10. С. 1976–1978 [Sarsekeyeva N. E. HIV-infection and toxoplasmosis. *Fundamental Research*. 2014; 10–10: 1976–1978. (In Russ.)]
7. Шнякин П. Г., Ботов А. В., Руденко П. Г. и др. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2023. Т. 17. № 1. С. 75–81. [Shnyakin P. G., Botov A. V., Rudenko P. G. et al. A case series of cerebral toxoplasmosis in neurological practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17 (1): 75–81. (In Russ.)]
8. Арбузова Е. Е., Сексыев Н. Е., Каракулова Ю. В. и др. Клинические варианты течения церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Uzbek Journal of Case Reports. 2023. № 3 (3). С. 7–11 [Arbuzova E. E., Seksyaev N. E., Karakulova Yu. V. et al. Clinical variants of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV-infection. *Uzbek Journal of Case Reports*. 2023; 3 (3): 7–11. (In Russ.)]

## ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ 33 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на современном этапе является одной из наиболее признанных причин патологии печени и представляет серьезную медицинскую проблему. Рост распространенности НАЖБП отмечается среди молодых пациентов с абдоминальным ожирением. Маломанифестное течение заболевания создает трудности для своевременной диагностики и определения грамотной лечебной тактики. Ранняя диагностика НАЖБП, а именно на стадии стеатоза печени, имеет важное значение для установления пациентов с высоким кардиометаболическим риском с целью ранней профилактики не только НАЖБП, но и сердечно-сосудистых заболеваний. Нами представлено клиническое наблюдение НАЖБП у женщины молодого возраста. Ключевыми моментами постановки диагноза явились повышение уровня печеночных трансаминаз, выявление стеатоза печени по данным ультразвукового исследования и магнито-резонансной томографии (МРТ). Медикаментозная терапия пациентки на протяжении 8 мес. наряду с физической активностью и диетотерапией привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, что подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, ожирение.

## CLINICAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN A 33-YEAR-OLD FEMALE PATIENT: A CASE REPORT

Simonova Zh. G.

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently recognized as one of the most common causes of liver disease and a major health problem. Prevalence of NAFLD among young patients with abdominal obesity has increased. NAFLD is a continuous progression of pathophysiologic stages that is difficult to be timely diagnosed. Early recognition of NAFLD is essential to identify patients at high cardiometabolic risk in order to prevent both cardiovascular and hepatic diseases. The paper below presents a clinical case of NAFLD in a young woman. The diagnosis was made based on the increased level of liver transaminases, ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). Drug therapy for 8 months, physical activity and diet helped achieve positive dynamics of clinical and laboratory parameters, that emphasizes the importance of timely diagnosis and treatment of liver diseases.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, obesity.

### Введение

На современном этапе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее признанных причин патологии печени в мире и представляет серьезную медицинскую проблему [1]. Согласно результатам отечественного исследования DIREG 1 (2007 г.), заболеваемость НАЖБП составляла 27% [2]. А вот результаты исследования DIREG 2 (2015 г.) показали прирост НАЖБП на 10% по сравнению с данными предшествующего исследования [3]. Выявление НАЖБП на стадии стеатоза печени имеет неоспоримо важное значение для установления пациентов с высоким кардиометаболическим риском с целью ранней профилактики прогрессирования НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4,5].

Представляем клинический случай из практики гастроэнтерологического отделения КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Пациентка А., 33 лет, русская, уроженка Кировской области, обратилась 23.01.2024 с жалобами на постоянные тупые боли в правой подвздошной области, без связи с приемом пищи, нарастающую немотивированную утомляемость и слабость. Стул до 2 раз в день,

оформленный, без патологических примесей. Аппетит нестабилен. Температура тела нормальная.

Из анамнеза. С 20-летнего возраста пациентка страдала избыточной массой тела. Была обследована эндокринологом. На фоне назначенной терапии (сибутрамин) и соблюдения рекомендаций по диете, отмечала снижение массы тела с 76 кг (ИМТ=28,2кг/м<sup>2</sup>) до 73 кг (ИМТ=26,76 кг/м<sup>2</sup>). Эффекта от неоднократно проводимых курсов терапии (диетотерапия, метформин) пациентка не наблюдала, прерывала их самостоятельно. За последние 7–8 лет отметила увеличение массы тела на 33 кг. При очередном визите к эндокринологу весной 2023 года в биохимическом анализе крови от 07.04.2023 впервые выявлено повышение печеночных трансаминаз: АЛТ – 65 Ед./л, АСТ – 84 Ед./л. Пациентке проведено обследование. По результатам УЗИ органов брюшной полости от 13.05.2023 выявлена гепатомегалия, признаки жирового гепатоза. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 14.05.2023: без патологии. Маркеры вирусных гепатитов В и С – отрицательны. Впервые выполнены: колоноскопия 15.04.2023 (заключение: патологии не выявлено), эзофагогастродуоденоскопия 06.06.2023 (заключение: эритематозная гастропатия). Обследована

у гинеколога (МРТ малого таза от 10.07.2023, заключение: обеднение овариального резерва). Из анамнеза жизни известно, что беременностей не было, гормональных препаратов не принимала. Наследственность не отягощена, гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет: не курит, алкоголь не употребляет. Лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичностью, в том числе биологических добавок, не принимает.

В связи с ухудшением состояния и с целью уточнения диагноза пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение КОКБ. На момент поступления в стационар общее состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Настроение ровное. Положение активное. Тип телосложения – гиперстенический. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Тургор кожи сохранен, влажность достаточная. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно. Вес 106 кг, рост 164 см. ИМТ=39,40 кг/м<sup>2</sup>. Объем талии (ОТ) – 94 см, объем бедер (ОБ) – 105 см, индекс талия/бедра – 0,89. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. Обе половины грудной клетки одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 14 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Шумы отсутствуют. ЧСС 72 в минуту. АД 120/85 мм рт.ст. Пульс 72 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Язык чистый, влажный. Зев чистый. Миндалины обычные. Живот симметричный, увеличен из-за жировых отложений, мягкий, при пальпации безболезненный. Мышечная защита не выражена. Край печени пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, область их безболезненна.

21.01.2024 выполнена ЭГДС (гастроскоп Olimpras GIF-170). Заключение: пищевод свободно проходим, слизистая бледно-розовая, эластичная. Кардия смыкается. Стенки желудка эластичные, слизистая оболочка желудка бледно-розовая, эластичная. В просвете желудка умеренное количество желчи. Перистальтика прослеживается. В NBI-спектре участков супрессии слизистой оболочки желудка не обнаружено. Привратник зияет, круглый, эластичный. Слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) бледно-розовая, эластичная, просвет не изменен. Область БДС не изменена.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (сканер Vivid-E9) от 24.01.2024 выявлены гепатомегалия, диффузные изменения печени (по типу жирового гепатоза), диффузные изменения поджелудочной железы (стеатоз). Печень: правая доля (косой вертикальный размер) – 167 мм, левая доля (толщина) – 66 мм, хвостатая доля – 21 мм. Печень увеличена, контур ровный, эхогенность повышена, структура однородная, крупнозернистая. Сосудистый рисунок обеднен. Воротная вена – 10–11 мм, печеночные вены – не расширены. Желчный пузырь: 89/35 мм, стенка – 3 мм. Конкрементов нет. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Холедох – 4–5 мм. Поджелудочная железа: головка – 30 мм, тело – 14 мм, хвост – 20 мм. Контуры волнистые, эхогенность повышена, структура однородная, крупнозернистая. Вирсунгов проток – не расширен. Селезенка: 83/40 мм, площадь – 41 кв. см, контуры ровные, эхогенность нормальная, структура однородная. Селезеночная вена в проекции тела и хвоста поджелудочной железы – 7,5 мм. Жидкость в брюшной и плевральных полостях не визуализируется. Заключение: гепатомегалия, диф-

фузные изменения печени (по типу жирового гепатоза), диффузные изменения поджелудочной железы (стеатоз). По причине выявления стеатоза печени по результатам УЗИ с целью установления причины данного состояния печени пациентке выполнена магнито-резонансная томография (МРТ) брюшной полости. На серии нативных томограмм, выполненных в режиме T2, T2 Fat Sat, LAVA Flex, DWI b 800 определяется: печень с четкими контурами, поперечными размерами 146×256 мм; правая доля краниокаудально 189 мм. Участков патологического МР-сигнала в паренхиме печени не выявлено: отмечается инверсия сигнала от ее паренхимы на LAVA Flex in/out phase. Сосудистая архитектура печени дифференцируется; воротная вена на уровне ствола шириной 11 мм. Внутривеночные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь в размерах не увеличен; его содержимое слоистое (сладж). Холедох диаметром до 5 мм, прослеживается до стенки ДПК. В просвете желчных протоков включений, подозрительных на конкременты, не выявляется, контуры протоков четкие. Поджелудочная железа дольчатого строения, с четкими контурами, поперечником в области головки 23 мм, тела – 15 мм, хвоста – 25 мм. Участков патологического сигнала в паренхиме железы не выявлено. Главный панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Верхнебрыжеечные сосуды с ровными контурами. Селезенка не увеличена. Надпочечники – без особенностей. Почки – обычных размеров и формы, расположены типично. Дифференциация корково-медулярного слоя почек сохранена. ЧЛС почек не расширены. Аорта и нижняя полая вена не расширены, увеличенных лимфоузлов не выявлено. Согласно заключению, установлены признаки жирового гепатоза (рис. 1а, б).

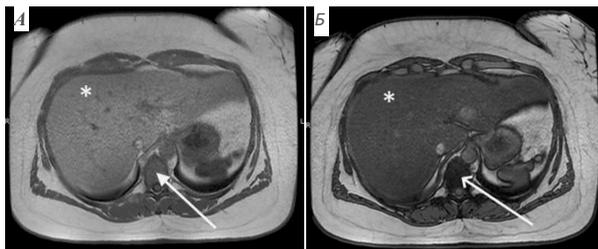


Рис. Магнито-резонансная томография. Инверсия сигнала от ткани печени (звездочка) на T1-взвешенных изображениях (T1-VI) градиентного эха в противофазе (рис. Б) относительно T1-VI в фазе (рис. А) указывает на высокое содержание внутриклеточных липидов при жировом гепатозе. Аналогичным образом вследствие физиологической жировой дегенерации изменяется сигнал от костного мозга тела позвонка (стрелка)

Согласно полученным результатам лабораторных исследований, отмечено повышение печеночных трансаминаз: АЛТ 133 Ед./л (норма 3–31 Ед./л, АСТ 142,1 Ед./л (норма 3–32 Ед./л), повышение уровня ГГТП – 76 Ед./л (норма 1–40 Ед./л). Показатели уровня билирубина (10,4 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (110 Ед./л), панкреатической амилазы (15 Ед./л), глюкозы в венозной крови (5,28 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (5,2%) оказались в пределах референсных значений. Определены изменения липидного профиля: при нормальном показателе триглицеридов – 1,36 ммоль/л (норма 0,01–1,7 ммоль/л) уровень холестерина составил 7,5 ммоль/л (норма 0,01–5,2 ммоль/л); ЛПВП 1,39 ммоль/л (норма 1,68–3,5 ммоль/л); ЛПНП 5,49 ммоль/л (норма

0,01–2,59 ммоль/л). Отмечено значимо выраженное повышение уровня ферритина – 452 мкг/л (норма 15–150 мкг/л) и незначительное повышение уровня СРБ – 5,86 мг/л (норма 0,01–5 мг/л).

Для уточнения генеза заболевания печени дифференциально – диагностический поиск был продолжен. С целью исключения инфекционных заболеваний определяли: антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, антитела к *Treponema pallidum*, маркеры вирусных гепатитов В и С. Результаты – отрицательные.

Известно, что пациентка категорично отрицала употребление алкоголя. Нами было осуществлено ее анкетирование при помощи опросников CAGE и AUDIT, что, собственно, подтвердило отсутствие употребления алкоголя. С целью исключения аутоиммунного поражения печени было проведено иммунологическое исследование сыворотки крови (определение уровня гамма-глобулинов, антинуклеарных (ANA), перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA), антител к гладко-мышечным волокнам (SMA), антител к микросомальному антигену печени и почек 1 типа (анти-ЛКМ1)). В итоге аутоиммунные заболевания печени были исключены. Также на основании исследования показателей, демонстрирующих особенности обмена железа и меди были исключены такие болезни, как гемохроматоз и болезнь Вильсона–Коновалова.

Таким образом, с учетом выполненного дифференциально-диагностического поиска, присутствия у пациентки компонентов метаболического синдрома причиной стеатоза печени признана НАЖБП. На основании анамнеза, объективного состояния, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования пациентке был выставлен диагноз: НАЖБП: стеатогепатит. ИМТ=39,40 кг/м<sup>2</sup>. Ожирение II степени. Гиперлипидемия.

При выписке из стационара пациентке даны рекомендации по медикаментозной терапии (урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в суточной дозе 1500 мг) и диетотерапии (диета с ограничением острой, жирной, жареной пищи, низкокалорийные продукты, соблюдение режима питания). В дальнейшем и по настоящее время пациентка наблюдается у терапевта. Согласно рекомендованной немедикаментозной терапии пациентка увеличила физические нагрузки, стала посещать занятия в плавательном бассейне 1 раз в неделю, стала ежедневно ходить пешком до 40–60 мин. в быстром темпе, стала посещать фитнес-тренировки 2 раза в неделю. Приверженность пациентки к комбинированной терапии (немедикаментозной и медикаментозной) позволила нам наблюдать положительную клиническую динамику. На очередном контрольном визите от 01.10.2024 пациентка отметила улучшение самочувствия. Прежде всего, отмечено снижение массы тела на 9 кг. Вес составил 97 кг, ИМТ=36,05 кг/м<sup>2</sup>. Состояние удовлетворительное. Согласно данным лабораторных исследований, отмечено снижение печеночных трансаминаз: АЛТ 40 Ед./л (норма 3–31 Ед./л), АСТ 30 Ед./л (норма 3–32 Ед./л), снижение до нормальных значений уровня ГГТП – 25 Ед./л (норма 1–40 Ед./л). Произошло улучшение показателей липидного профиля: уровень холестерина составил 6,4 ммоль/л (норма 0,01–5,2 ммоль/л); ЛПВП – 1,6 ммоль/л (норма 1,68–3,5 ммоль/л); ЛПНП – 3,1 ммоль/л (норма 0,01–2,59 ммоль/л). Выявлено снижение уровня ферритина до 155 мкг/л, что практически соответствует референсным значениям. Уровень СРБ также достиг референсных значений, составив 2,5 мг/л. Дальнейшая терапия и наблюдение пациентки, с учетом уже имеющейся положительной динамики, продолжены.

## Обсуждение

Клиническое наблюдение демонстрирует течение НАЖБП у пациентки молодого возраста, имеющей абдоминальное ожирение II степени. Следует отметить, что, согласно результатам отечественного исследования, частота встречаемости НАЖБП среди молодых пациентов с абдоминальным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией составила 61,3%. Критериями НАЖБП являлись: гиперэхогенность или диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. При этом у рассматриваемого контингента пациентов имелись особенности в распределении факторов сердечно-сосудистого риска, у них чаще выявлялись: отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, курение, гипертриглицеридемия, также более высокий уровень гликемии натощак [6]. Авторы еще одного отечественного исследования осуществили анализ результатов инструментально-лабораторного обследования мужчин молодого возраста с НАЖБП [7]. Из 102 мужчин у 68,6% мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющих ранее жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП, был поставлен данный диагноз, из них в 100% случаев был диагностирован стеатоз печени, в 60,0% – НАСГ, в 34,3% фиброз печени на фоне стеатоза и НАСГ, патологические изменения печени в большинстве случаев носили сочетанный характер и нарастали по мере прогрессирования стеатоза [7].

Представленный нами клинический случай показывает важность ранней диагностики НАЖБП у пациентов молодого возраста с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Следует особо подчеркнуть, что маломанифестное течение заболевания у нашей пациентки вызвало определенные трудности в постановке диагноза, поскольку в дебюте не оказалось клинических проявлений в виде болевого синдрома или в виде диспепсических расстройств. На современном этапе известно, что для клинической картины НАЖБП на ранних стадиях характерно именно бессимптомное течение [8]. Иногда на первый план выходят симптомы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, различные нарушения углеводного обмена, ферритина в крови – распространенный признак у пациентов с НАЖБП, который не требует дополнительного исследования уровня сывороточного железа. При повышении ферритина и насыщения трансферрина у пациентов с предполагаемой НАЖБП показано проведение дополнительного исследования, исключающего наследственный гемохроматоз [8].

Ключевым моментом постановки диагноза явились повышение уровня печеночных трансаминаз, выявление стеатоза печени по результатам УЗИ и МРТ. Следует отметить, что НАЖБП включает в себя спектр клинко-морфологических изменений печени хронического течения, представленных стеатозом, стеатогепатитом и циррозом печени [3]. При этом, в соответствии с клиническими рекомендациями [3], при подозрении на НАЖБП следует исключить конкурирующие этиологические факторы и другие заболевания. Основным условием диагностики НАЖБП является установление избыточного содержания жира по данным инструментальных и/или морфологических исследований. В нашем случае для верификации диагноза ограничились такими методами визуализации, как УЗИ и МРТ, которые, согласно клиническим рекомендациям, не могут быть использованы для разграничения стеатоза от стеатогепатита. Из существующих методов исследований «золотым стан-

дартром» диагностики НАЖБП общепризнано считается биопсия печени, особенно в случаях, когда другие методы диагностики не дали возможности верифицировать заболевание [3]. При этом следует отметить, что данный метод с оценкой гистологического строения органа занимает длительный временной промежуток и к «срочным» диагностическим процедурам не относится.

Что касается терапии НАЖБП, то основные направления включают изменение образа жизни (рациональное питание и физическая активность), снижение избыточной массы тела всеми доступными средствами [3]. При этом нет единого стандарта лечения данного поражения ввиду гетерогенности заболевания. Медикаментозная терапия призвана к реализации двух основных целей лечения: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени [3]. В нашем случае, с учетом установленного стеатоза печени и гиперлипидемии, наряду с рекомендациями по изменению образа жизни и диетическими рекомендациями, пациентке была назначена УДХК из расчета 10–15 мг/кг/сут. Нами учитывались хорошая переносимость, широкий терапевтический диапазон данного лекарственного препарата, которые ставят его на лидирующие позиции в лечении НАЖБП. Также нами были учтены плеiotропные эффекты УДХК, такие как стаггиноподобный эффект и способность уменьшать инсулинорезистентность.

На современном этапе по-прежнему остается открытым вопрос: является ли НАЖБП причиной или следствием метаболической дисфункции. Лучшее понимание механизмов, ответственных за патогенез НАЖБП, будет способствовать поиску новых биомаркеров заболевания и мишеней для медикаментозной интервенции [9]. К сожалению, многие пациенты с НАЖБП по-прежнему остаются своевременно недиагностированными. Скрининг

на НАЖБП, фокусируемый на пациентах с определенным набором характеристик, может не выявить НАЖБП среди лиц в общей популяции, тем более среди лиц молодого возраста. С учетом растущей распространенности НАЖБП адекватные знания об этом заболевании становятся особенно важными и для врачей, и для пациентов. Многие вопросы остаются малоизученными, что и определяет задачи дальнейших научных изысканий [10].

### Заключение

Таким образом, выявление стеатоза печени, согласно результатам таких методов визуализации, как УЗИ и МРТ, требуют уточнения его генеза. Диагноз НАЖБП при отсутствии иных возможных факторов риска и причин становится наиболее вероятным. Приведенное в настоящей статье клиническое наблюдение призвано акцентировать внимание на определенной встречаемости в реальной клинической практике случаев манифестации НАЖБП среди пациентов молодого возраста. При этом на амбулаторном этапе ведения таких пациентов требуется контроль приверженности к немедикаментозной (диета, физическая активность) и медикаментозной терапии. Выраженная мотивация пациентов, сочетание немедикаментозных и лекарственных методов терапии способствуют благоприятному течению НАЖБП, позволяют добиваться хороших результатов и своевременно предотвращать прогрессирование отнюдь не «безопасного» заболевания.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. и др. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени // Практическая медицина. 2018. Т. 112. № 1. С. 81–85. [Diomidova V.N., Tarasova L.V., Trukhan D.I. et al. Information value of shear wave elastography with elastometry in non-alcoholic fatty liver disease. *Prakticheskaya meditsina*. 2018; 112 (1): 81–85. (In Russ.)]
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 424–429. [Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (4): 424–429. (In Russ.)] DOI: 0.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiiskii jurnal gastroenterologii i gepatologii koloproktologii*. 2016; 26 (2): 24–42. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
4. Janssen A., Grobbee D., Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; 27 (10): 1059–1063. DOI: 10.1177/2047487319891783.
5. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017; 66: 1138–1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884.
6. Чулков В.С., Сумеркина В.А., Абрамовских О.С., Чулков В.С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых

- пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 111 (11). С. 42–45. [Chulkov V.S., Sumerkina V.A., Abramovskikh O.S., Chulkov V.S. Frequency of nonalcoholic fatty liver disease in young patients with abdominal obesity and hypertension. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 111 (11): 42–45. (In Russ.)]
7. Яковлева С.В., Пирогова И.Ю. Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и уровня 25(OH)Д у молодых мужчин на фоне неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 206 (10). С. 50–57. [Yakovleva S.V., Pirogova I.Yu. Relationship between cardiometabolic risk factors and 25(OH)D levels in young men with non-alcoholic fatty liver disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 206 (10): 50–57. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-50-57.
8. Chalasani N., Younossi Y., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
9. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 5. С. 335–342. [Mishina E.E., Mayorov A.Y., Bogomolov P.O. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017; 20 (5): 335–342. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM9372.
10. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С. 19–24. [Zykina E.Yu., Simonova Zh.G. Types of left ventricular remodeling in patients with chronic ischemic heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; (2–74): 19–24. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2022-2-19-24.

## БЕЛОТОЧЕЧНЫЙ РЕТИНИТ, ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ RLBP1 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Чупров А. Д., Пидодный Е. А.

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбург, Россия (460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17), e-mail: nauka@ofmntk.ru

Описан клинический случай редкой наследственной дистрофии сетчатки – белоточечного ретинита с мутацией в гене RLBP1. Диагноз выставлен на основании полученных данных офтальмоскопии, электроретинографии и ОКТ-признаков и верифицирован после проведения молекулярно-генетического обследования. Несмотря на яркую клиническую картину, для данных наследственных дистрофий сетчатки характерна генетическая гетерогенность, поэтому выполнение генетического анализа необходимо для дальнейшего планирования генной терапии. Отсутствие жалоб, характерных для наследственной дистрофии сетчатки (никталопия, нарушение темновой адаптации), у данной пациентки требует от врачей-офтальмологов настороженности, поскольку раннее выявление заболевания имеет важное значение в перспективе дальнейшего лечения.

Ключевые слова: белоточечный ретинит, retinitis punctata albescens, белоточечное глазное дно, RLBP1, молекулярно-генетическое тестирование.

## RETINITIS PUNCTATA ALBESCENS CAUSED BY THE RLBP1 GENE MUTATION (A CASE REPORT)

Chuprov A. D., Pidodny E. A.

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg, Russia (460047, Orenburg, Salmyskaya St., 17), e-mail: nauka@ofmntk.ru

The paper below describes a clinical case of retinitis punctata albescens, a rare hereditary retinal dystrophy caused by the RLBP1 gene mutation. The diagnosis was made based on the data obtained from ophthalmoscopy, electroretinography and OCT signs and verified after a molecular genetic examination. Despite the clear clinical picture, these hereditary retinal dystrophies are characterized by genetic heterogeneity, so genetic analysis is necessary for further planning of gene therapy. In the absence of the patient's complaints characteristic of hereditary retinal dystrophy (nyctalopia, dark adaptation trouble), ophthalmologists should be wary, since early detection of the disease is important for disease management.

Keywords: retinitis punctata albescens, fundus albipunctatus, RLBP1, molecular genetic testing.

### Введение

Белоточечный ретинит (retinitis punctata albescens) представляет собой аутосомно-рецессивную колбочково-палочковую дистрофию (КПД), которая характеризуется многочисленными точечными белыми очагами, локализующимися у заднего полюса и на крайней периферии сетчатки на начальных стадиях заболевания. На более поздних стадиях, как правило, на месте этих очагов появляются атрофические пятна. Острота зрения длительно остается высокой за счет сохранности макулярной зоны [1, 2].

Белоточечный ретинит – крайне редкая наследственная дистрофия сетчатки, составляющая примерно 1% пациентов с аутосомно-рецессивными колбочково-палочковыми дистрофиями (1/800 000 человек по всему миру) [3]. Клеточный ретинальдегидсвязывающий белок (RLBP1) представляет собой водорастворимый белок массой 36 кДа, который обнаруживается только в сетчатке и шишковидной железе и который несет 11-цис-ретинальдегид или 11-цис-ретиналь в качестве физиологических лигандов [4]. Известно, что клеточный белок RLBP1 располагается в пигментном эпителии сетчатки и клетках Мюллера и обеспечивает функционирование колбочек путем обновления 11 цис-ретиналей, необходимых для фототрансдукции в фоторецепторах [5, 6].

Для белоточечного ретинита характерны клиническая и генетическая гетерогенность. Мутации в различных генах, включая родопсин (RHO), ретинолдегидрогеназу 5 (RDH5), периферин 2 (PRPH2), лецитин-ретинолацилтрансферазу (LRAT) и клеточный ретинальдегидсвязывающий белок (RLBP1), могут быть причиной наследственной дистрофии сетчатки. Несмотря на это, разнообразие мутаций в гене RLBP1 могут проявляться различными фенотипами, такими как белоточечное глазное дно, палочко-колбочковая дистрофия Ньюфаундленда и дистрофия сетчатки Ботнии [2, 7]. Колбочково-палочковая дистрофия Ньюфаундленда и ботническая дистрофия сетчатки относятся к более тяжелым подтипам белоточечного ретинита [8]. Ботническая дистрофия названа так из-за своей высокой распространенности в Ботнии, северной области Швеции, отличается ранней атрофией сетчатки и макулопатией, которая появляется на втором или третьем десятилетии жизни. Колбочково-палочковая дистрофия Ньюфаундленда с высокой распространенностью в Ньюфаундленде (Канада), представляет собой быструю форму колбочково-палочковой дистрофии, приводящую к слепоте на третьем десятилетии жизни [9, 10].

Цель: поскольку в настоящее время продолжается клиническое исследование генной терапии мутаций в гене RLBP1 (ClinicalTrials.gov идентифи-

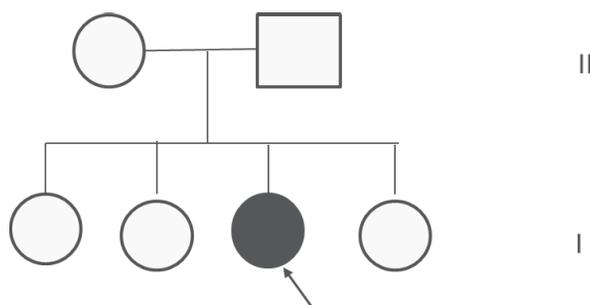


Рис. 1. Генеалогический анамнез пациентки

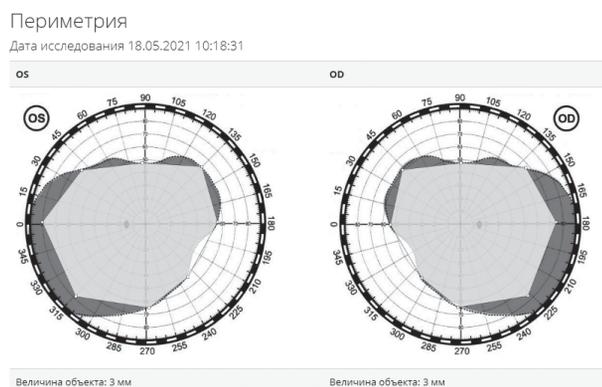


Рис. 2. Периметрия

катор, NCT03374657), очень важно определить клиничко-функциональные критерии белоточечного ретинита и белоточечного глазного дна.

Были выполнены стандартные методы исследования, включающие оценку зрительной функции, поля зрения, микропериметрию (МАИА), авторефрактометрию, осмотр глазного дна, ОКТ макулярной области, электрофизиологические исследования, фоторегистрацию и аутофлюоресценцию глазного дна. Также было выполнено молекулярно-генетическое тестирование методом NGS, а членам семьи (отцу и матери) проведен сегрегационный анализ по Сэнгеру с последующей консультацией офтальмогенетика ФГБНУ «МГНЦ».

#### Клиническое наблюдение

Пациентка обратилась с жалобами на снижение зрения OU в течение последнего года. Диагноз, с которым пациентка была направлена: OD – Миопия слабой степени, OS – Смешанный астигматизм. Генеалогический анамнез пациентки не отягощен: мать и отец здоровы, клинических проявлений нет ни по отцовской ни по материнской линии, обследованы 3 сестры (старшая и 2 младшие) – клинических проявлений нет (рис. 1).

Визометрия: OD = 0.3 sph (-) 1.5 D cyl (-) 1.00 D ax 122 = 0.95; OS = 0.55 sph (+) 0.5 D cyl (-) 1.00 D ax 40 = 0.95. ВГД OD 20 мм рт. ст., ВГД OS 20 мм рт. ст. Кинетическая периметрия – в пределах нормы (рис. 2), данные микропериметрии – без патологии (рис. 3). Оптические среды прозрачные. При офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза: OU – ДЗН бледно-розовый, границы четкие, макулярная область не изменена, на средней и крайней периферии визуализируется скопление «просовидных очажков» белого цвета.

Пациентке выполнены фундус-снимки с помощью оптического когерентного томографа Mirante (рис. 4а, б), Heidelberg (рис. 4в, г), снимки глазного дна в режиме аутофлюоресценции (рис. 4 д, е), ОКТ макулярной зоны (Heidelberg) (рис. 5а, б), ОКТ парамакулярной зоны (Heidelberg) (рис. 5в, г). Проведена электроретиногра-



Рис. 3. Микропериметрия (МАИА): а – правый глаз, б – левый глаз

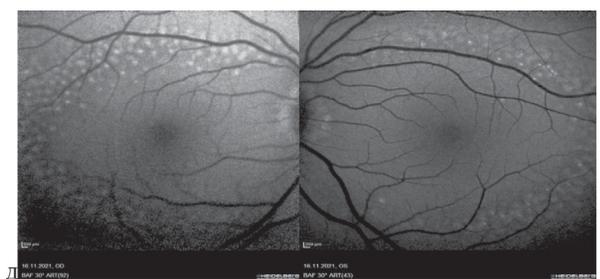
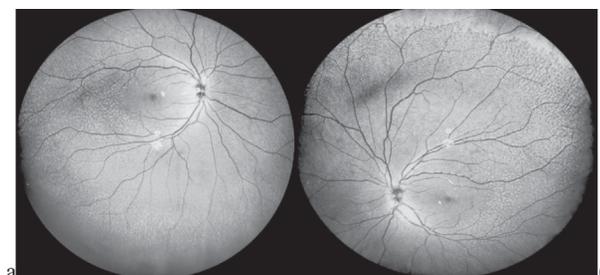


Рис. 4. а, б – фундус-снимки правого и левого глаза пациентки X. с помощью оптического когерентного томографа Mirante, режим SLO color 163; в, г – фундус-снимки правого и левого глаза (оптический когерентный томограф Heidelberg), визуализируются множественные очажки белого цвета с максимальным скоплением на средней и крайней периферии; д, е – аутофлюоресценция глазного дна (Heidelberg)

фия (Tomey) в режиме «ERG OU standard»: амплитуда волн «а» и «в» при колбочковом и максимальном ответе не изменена, что свидетельствует о сохранности функции сетчатки в центре. При проведении палочковой электроретинографии ERG OU: амплитуда а-волны снижена, что указывает на нарушение функции сетчатки на периферии.

В результате клиничко-инструментального обследования был выставлен предварительный диагноз: белоточечное глазное дно. Для подтверждения диагноза рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования. Пациентке был проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными

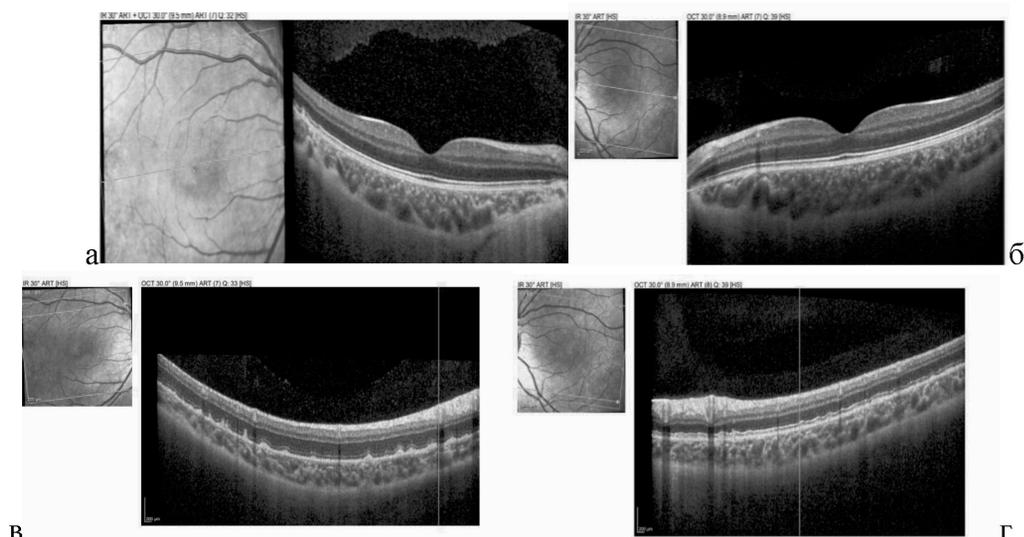


Рис. 5. ОКТ (Heidelberg) макулярной области сетчатки пациентки X.: а, б – толщина сетчатки в норме; в, г – в наружных сегментах фоторецепторов определяются гиперрефлективные очаги парамакулярно

заболеваниями сетчатки, методом экзомного параллельного панельного секвенирования. В результате выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена RLBP1 (chr15:89758455G>A, NM\_000326.5: c.361C>T), приводящий к миссенс-замене NP\_000317.1: p.(Arg121Trp), в гетерозиготном состоянии, и патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 4 гена RLBP1 (chr15:89761882G>A, NM\_000326.5: c.55C>T), приводящий к миссенс-замене NP\_000317.1: p.(Arg19Cys), в гетерозиготном состоянии. Данные варианты ранее не были описаны как патогенные. Мутации в гене RLBP1 в гетерозиготном, гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с различными типами дегенерации сетчатки (белоточечное глазное дно, палочко-колбочковая дистрофия Ньюфундленда и дистрофия сетчатки Ботни).

Пациентка получила консультацию офтальмогенетики в ФГБНУ «МГНЦ», где был предварительно установлен диагноз – белоточечная дегенерация сетчатки. Рекомендовано подтверждение указанных в заключении вариантов в гене RLBP1 методом прямого секвенирования по Сенгеру (ФГБНУ «МГНЦ»), а также проведение семейного сегрегационного анализа.

Методом прямого секвенирования по Сенгеру проведено исследование образцов ДНК пробанда, матери и отца с целью поиска в экзоне 4 гена RLBP1 (NM\_000326.5) варианта c.55C>T (p.(Arg19Cys)) и в экзоне 6 гена RLBP1 варианта c.361C>T (p.(Arg121Trp)), выявленных ранее в гетерозиготном состоянии у пробанда в результате массового параллельного секвенирования. У пробанда варианты нуклеотидной последовательности c.55C>T и c.361C>T выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии. У матери выявлен вариант c.55C>T в гетерозиготном состоянии, у отца выявлен вариант c.361C>T в гетерозиготном состоянии. Биаллельность мутации в гене RLBP1 подтверждена.

### Обсуждение

Характерная клиническая картина на глазном дне в виде «белого проса», а также выявление аутофлюоресцентных признаков, ОКТ-признаков и электрофизиологических маркеров позволяют предположить

наследственную дистрофию сетчатки. Однако наличие общей офтальмологической картины белоточечного глазного дна и белоточечного ретинита вызывает сложности в постановке диагноза и определении прогноза заболевания. Установлено, что белоточечное глазное дно относится к стационарным наследственным дистрофиям, в то время как белоточечный ретинит (retinitis punctata albescens) имеет прогрессирующее течение [11]. Поэтому для окончательной верификации диагноза и планирования дальнейшей тактики ведения пациента необходимо выполнение молекулярно-генетического анализа, так как для данных наследственных дистрофий сетчатки характерна генетическая гетерогенность при однотипной клинической картине. Кроме того, определение мутации, вызывающей белоточечный ретинит, необходимо для планирования генетического лечения, поскольку в настоящее время продолжается клиническое исследование генной терапии мутаций в гене RLBP1.

### Заключение

Описан клинический случай редкой наследственной дистрофии сетчатки – белоточечного ретинита с мутацией в гене RLBP1. Диагноз выставлен на основании полученных данных офтальмоскопии, электроретинографии и ОКТ-признаков и верифицирован после проведения молекулярно-генетического обследования. Несмотря на яркую клиническую картину, для данных наследственных дистрофий сетчатки характерна генетическая гетерогенность, поэтому выполнение генетического анализа необходимо для дальнейшего планирования генной терапии. Отсутствие жалоб, характерных для наследственной дистрофии сетчатки (никталопия, нарушение темновой адаптации), у данной пациентки требует от врачей-офтальмологов настороженности, поскольку раннее выявление заболевания имеет важное значение в перспективе дальнейшего 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. Bocquet B., El Alami Trebki H., Roux A.F. et al. Retinitis Punctata Albescens and RLBPI-Allied Phenotypes: Phenotype-Genotype Correlation and Natural History in the Aim of Gene Therapy. *Ophthalmol. Sci.* 2021; 1 (3): 100052.
2. Bagheri S., Pantrangi M., Sodhi S.K. et al. A Novel large homozygous deletion in the cellular retinaldehyde-binding protein gene (RLBPI) in a patient with retinitis punctata albescens. *Retin. Cases Brief Rep.* 2020; 14 (1): 85–89.
3. Scimone C., Donato L., Esposito T., et al. A novel RLBPI gene geographical area-related mutation present in a young patient with retinitis punctata albescens. *Hum Genomics.* 2017; 11 (1): 18.
4. Sparkes R. S., Heinzmann C., Goldflam S. et al. Assignment of the gene (RLBPI) for cellular retinaldehyde-binding protein (CRALBP) to human chromosome 15q26 and mouse chromosome 7. *Genomics.* 1992; 12 (1): 58–62.
5. Maw M. A., Kennedy B., Knight A., et al. Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet.* 1997; 17 (2):198–200.
6. Xue Y., Shen S. Q., Jui J. et al. CRALBP supports the mammalian retinal visual cycle and cone vision. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (2): 727–738.
7. Chen X., Han F., Cai S., Xie B. A retinitis punctata albescens family with biallelic mutations in retinaldehyde-binding Protein 1. *Eye (Lond).* 2020; 34 (11): 2144–2145.
8. Hipp S., Zobor G., Glöckle N., et al. Phenotypic variations of retinal dystrophy caused by mutations in the RLBPI gene. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (4): e281–286.
9. Qiu A., Yu Y., Huang J., et al. A PRPH2 gene variant detected in retinitis punctata albescens with congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022; 32 (1): NP134-NP138.
10. Eichers E. R., Green J. S., Stockton D. W., et al. Newfoundland rod-cone dystrophy, an early-onset retinal dystrophy, is caused by splice-junction mutations in RLBPI. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70 (4): 955–964.
11. Зольникова И. В., Кадышев В. В., Марахонов А. В. и др. Белоточечное глазное дно (fundus albiglutatus) с мутациями в гене RDH5 (клиническое наблюдение) // Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 1. С. 68–73. [Zol'nikova I. V., Kadyshchev V. V., Marakhonov A. V. et al. Fundus albiglutatus with mutations in the RDH5 gene (clinical case). *Russian Annals of Ophthalmology.* 2021; 137 (1): 68–73. (In Russ.)]

УДК 617.576:617.586]-001.186-08-053.6

DOI 10.24412/2220-7880-2025-1-105-108

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОТМОРОЖЕНИЯ КИСТЕЙ И СТОП III-IV СТЕПЕНИ У ПОДРОСТКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

<sup>1</sup>Шамик В. Б., <sup>2</sup>Новошинов Г. В., <sup>1</sup>Биналиев И. О., <sup>2</sup>Шилов Г. Л.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail: prof.shamik@gmail.com

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия (344056, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14)

В структуре пациентов специализированных ожоговых стационаров группа детей с местной холодовой травмой составляет около 2%. Важным аспектом являются возможные последствия отморожений у детей, в связи с чем своевременная и адекватная терапия представляет особую значимость. В существующей литературе нет рекомендаций по лечению отморожений, адаптированных для детской популяции. Представлен клинический случай успешного комплексного лечения ребенка с глубокими отморожениями кистей и стоп. Длительность стационарного лечения в общей сложности составила 95 койко-дней. Разработан алгоритм лечения отморожения, включающий регионарные блокады, введение тромболитиков, сосудистых препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противогангренозной сыворотки, проведение гипербарической оксигенации. Хирургическая тактика включала раннюю некрэктомию и ампутацию по мере образования демаркационных линий. Ампутация проводилась на разных уровнях в зависимости от морфологического состояния пораженных тканей. Проводилось поступательное последовательное замещение дефектов тканей по мере их готовности к проведению аутодермопластики с применением кожной пластики местными тканями на питающей ножке по оптимизированному способу авторов. Получен положительный результат лечения с максимальным сохранением анатомических структур кистей и стоп и приемлемой функцией пальцев кистей.

Ключевые слова: отморожение тяжелой степени, лечение, кожная пластика, дети.

## COMPREHENSIVE TREATMENT OF III-IV DEGREE FROSTBITE OF HANDS AND FEET IN A TEENAGER (A CLINICAL OBSERVATION)

<sup>1</sup>Shamik V. B., <sup>2</sup>Novoshinov G. V., <sup>1</sup>Binaliev I. O., <sup>2</sup>Shilov G. L.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29) e-mail: prof.shamik@gmail.com

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia (344056, Rostov-on-Don, 339th Infantry Division St., 14)

2% of patient population of burn centres consists of children with local cold injuries. It often affects the skin only but can also reach deeper tissue – and it's important to manage it properly to avoid any permanent damage. The optimal management of frostbite injuries in children remains vague. The paper presents a clinical case of successful comprehensive treatment of a child with deep frostbite of the hands and feet. The duration of inpatient treatment was 95 bed-days. An algorithm for the treatment of frostbite included local blockade, thrombolytics, vasoactive agents, broad-spectrum antibiotics, Serum antigangrenosum, and hyperbaric oxygen. Surgical treatment included

early necrectomy and amputation. Amputation was performed at different levels depending on the morphological state of the affected tissues. Skin grafting was performed using the authors – optimized method. A positive treatment result has been obtained with maximum preservation of the anatomical structures of the hands and feet and finger function.

Keywords: severe frostbite, treatment, skin grafting, children.

### Введение

Отморожение – это холодовая термическая травма, которая возникает, когда ткани тела подвергаются воздействию низких температур, что обычно может начаться при температуре ниже  $-2^{\circ}\text{C}$  [1]. Тяжесть повреждения тканей человека пропорциональна длительности воздействия и температуре окружающей среды. Учитывая эти факторы, заболеваемость, связанная с этой травмой, имеет широкий спектр, начиная от простого до тяжелого отморожения, требующего ампутации конечности. Отморожения у детей начинаются при температуре меньше  $-6^{\circ}\text{C}$ , риск потери тканей увеличивается при температуре ниже  $-23^{\circ}\text{C}$  [2]. Холодовая травма является медико-социальной проблемой в регионах с резко континентальным климатом. По сведениям годовых отчетов главных специалистов регионов Сибирского федерального округа, средний показатель госпитализации в стационар пострадавших с криотравмой составляет 6,0 на 100 тыс. населения. При этом в структуре пациентов специализированных ожоговых стационаров группа больных с местной холодовой травмой превышает у взрослых 10%, а у детей 2% [3]. Частота госпитализаций детей по поводу отморожений в 5 раз реже взрослых. Как правило, обращения за медицинской помощью при этом регистрируются в ранние сроки с момента криотравмы. Важным аспектом являются возможные последствия отморожений, в связи с чем своевременная и адекватная терапия представляет особую значимость. Тем не менее оптимальное лечение отморожений у детей остается неопределенным [4]. В ходе обзора авторами было получено в общей сложности 109 статей на платформах Medline, Scopus, WOS, посвященных отморожениям, и только 4 статьи были посвящены конкретно отморожениям у детей. Ни в одной статье не был указан алгоритм лечения отморожений у детей, а существующие рекомендации предполагали использование руководств для взрослых при лечении детей. Представленный обзор показывает, что в существующей литературе нет рекомендаций по лечению отморожений, адаптированных для детской популяции. При глубоких отморожениях у детей требуется проведение хирургических вмешательств с выполнением ампутации частей конечностей на различных уровнях [5]. В то же время агрессивные вмешательства, рекомендуемые для тяжелых отморожений у взрослых, были непопулярны среди респондентов, занимающихся лечением детей [4]. Наблюдалась тенденция к выбору минимально инвазивного лечения, применяемого при отморожениях у детей.

Выжидательная тактика в течение 3 месяцев помогает оценить необходимость ампутации, поскольку развивается четкая граница между здоровыми и некротическими тканями.

Современную гнойную хирургию, к которой можно отнести и лечение глубоких отморожений, уже невозможно представить без реконструктивно-восстановительных операций [6]. Это связано с тем, что нередко в результате гнойно-некротического процесса формируются обширные дефекты покровных тканей, когда выздоровление пациентов становится невозмож-

ным без хирургического закрытия раневой поверхности. Выполнение реконструктивных операций при отморожениях кисти и их последствиях представляет сложную проблему [7], что связано с особенностями патофизиологии холодовой травмы [8]. Пластика ран местными тканями является самым лучшим способом кожно-пластической реконструкции, поскольку в этом случае раневой дефект замещается родственной окружающей кожей, поэтому и результат операции бывает наилучшим [9].

Учитывая вышеизложенные аспекты проблемы лечения криотравмы в детском возрасте, представление клинического случая успешного лечения отморожения у подростка с глубоким поражением тканей кистей и стоп, тем более проживающего в южном регионе России, считаем интересным и познавательным, прежде всего для практикующих врачей.

### Клиническое наблюдение

Ребенок Н., 14 лет, в зимнее время года после употребления вещества токсического действия (предположительно наркотических средств неизвестного происхождения) уснул в снегу. Длительность времени холодового воздействия пациент указать не смог. На следующий день обратил внимание на отечность, синюшность мягких тканей кистей и стоп, болезненность, ограничение движений пальцами кистей. Бригадой скорой помощи ребенок доставлен в городскую больницу скорой медицинской помощи по месту жительства. После осмотра дежурным хирургом и анестезиологом больной переведен в хирургическое отделение областной детской клинической больницы. При поступлении при объективном осмотре определялись отек мягких тканей кистей и стоп, кожа серого цвета с темно-синими и фиолетовыми пятнами в проекции пальцев (рис. 1, рис. 2).

При пальпации определялась гипотермия кожи, пальцы кистей находились в положении умеренно сгибания, активные движения резко ограничены. Чувствительность дистальных фаланг пальцев кистей и стоп резко снижена.

Ребенку поставлен клинический диагноз – отморожение кистей и стоп II–IV степени. Фактически на момент поступления в областную детскую боль-



Рис. 1. Фото правой кисти в день поступления.

Рис. 2. Фото левой стопы в день поступления.

ницу у больного продолжался дореактивный период отморожения. В отделении на кисти и стопы наложены ватно-марлевые согревающие повязки. В связи с предположением глубокого отморожения мягких тканей концевых частей пальцев кистей и стоп больному выполнены проводниковые и футлярные блокады в области предплечий и голеней 1%-ным раствором лидокаина. Назначены обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами, инфузионная терапия, антибиотики широкого спектра действия. В ранний реактивный период начато введение противогангренозной сыворотки по 30 тыс. Ед. внутривенно капельно (кратность введения – 3 дня). В это же время больному начата тромболитическая терапия энксапарином 0,2 мл подкожно 2 раза в сутки (7 дней). Со вторых суток нахождения в стационаре ребенку назначены проведение гипербарической оксигенации (10 дней), введение препаратов, улучшающих кровообращение, – пентоксифиллин, курантил, никотиновая кислота, актовегин (10 дней). Проводились ежедневные перевязки с водными растворами антисептиков и мазевыми повязками. По мере появления пузырей выполнялось их вскрытие и щадящее удаление нежизнеспособных тканей. С целью профилактики сгибательных контрактур пальцев кистей больному положены гипсовые повязки по ладонной поверхности верхних конечностей до верхней трети предплечий в положении разгибания кистей и пальцев. На 4-е сутки после поступления больного начали формироваться демаркационные линии некроза мягких тканей.

Активная хирургическая тактика предпринята на 15-е сутки после поступления пациента. Выполнены щадящие некрэктомии участков сухого некроза кожи и подлежащих мягких тканей и частичная ампутация ногтевых фаланг II–V пальцев левой кисти с кожной пластикой полнослойным кожным лоскутом на питающей ножке концевого дефекта V пальца. На правой кисти вследствие возникновения сухой гангрены II–V пальцев выполнены ампутация ногтевой фаланги II пальца с пластикой концевого дефекта полнослойным кожным лоскутом на питающей ножке и частичные ампутации ногтевых фаланг III–V пальцев (рис. 3). Нами впервые оптимизирована кожная пластика концевых дефектов пальцев кисти местными тканями. Из кожи ладонной поверхности кисти в области тенара или гипотенара выкроен донорский кожный лоскут удлиненной формы с таким расчетом, чтобы его использовать повторно для укрытия дефекта концевой части сосед-

него пальца. После приживления пересаженной кожи на пальцах через месяц выполнен второй этап пластики – отсечены питающие ножки кожных лоскутов и последние подшиты к концевым дефектам соседних пальцев – IV на левой кисти и III на правой (рис. 4).

Повторные оперативные вмешательства также выполнены через месяц – отсечены питающие кожные лоскуты от пальцев с ушиванием донорского ложа на обеих кистях. Образовавшиеся после некрэктомии дефекты кожи оставшейся части ногтевой и средней фаланг II–III пальцев левой кисти закрыты путем пластики полнослойным кожным лоскутом на питающей ножке из передней брюшной стенки. На стопах проведены операции некрэктомии и частичной ампутации ногтевых фаланг I–II пальцев левой стопы. Раны закрылись грануляционными тканями и зажили вторичным натяжением без кожной пластики. В общей сложности, лечение данного пациента в условиях стационара хирургического отделения областной детской больницы заняло 95 койко-дней.

### Обсуждение

Причина отморожения у ребенка в клиническом наблюдении, представленном авторами, – типичная для детей данного возрастной группы [2]. Согласно утверждениям Boles R. et al. (2018), интоксикация и отсутствие надзора были двумя основными факторами риска обморожения у детей, при этом отсутствие надзора во время травмы наиболее распространено среди пациентов в возрасте 0–12 лет (64%), а интоксикация наиболее характерна среди пациентов в возрасте 13–17 лет (61%). Разработанные алгоритмы лечения отморожений у взрослых пациентов широко представлены в отечественной и зарубежной литературе [4, 5, 6, 9, 10, 11].

Четкой схемы лечения детей с отморожениями при тяжелых степенях криотравмы не существует [4]. Авторы согласны с мнением ученых, считающих особо актуальной в оказании медицинской помощи при отморожениях ее своевременность во всех периодах [11]. Выжидательную тактику в течение 3 месяцев для оценки необходимости ампутации, рекомендованную для применения у детей [4], считаем необоснованно затянутой. С первых часов поступления ребенка с криотравмой и предполагаемым развитием тяжелых степеней отморожения необходимо проведение футлярных и проводниковых лидокаиновых блокад конечностей [3], проведение тромболитической терапии [12], гипербарической оксигенации [13]. Авторы считают обоснованным применение сосудистых препаратов и лекарственных средств, улучшающих реологические свойства крови. Для профилактики нагноения ран и развития гангрены необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия и противогангренозной сыворотки с первых часов поступления пациента с тяжелым отморожением. Считаем целесообразным применение активной хирургической тактики при удалении нежизнеспособных тканей по мере образования демаркационных линий с одновременным замещением образующихся кожных дефектов различными видами кожной пластики [5, 6, 9]. При отморожениях кистей преимущество следует отдавать кожной пластике на питающей ножке местными тканями в модификации, предложенной авторами. Для определения уровня выполнения ампутаций на конечностях у детей в научной литературе рекомендуется предварительное проведение скинтиграфии с введением радиоизотопа технеция-99 [4, 5]. При решении вопроса об ампутации пальцев кистей



Рис. 3. Фото правой кисти с кожной пластикой дефекта ногтевой фаланги II пальца

Рис. 4. Фото кисти с пластикой дефекта III пальца на той же донорской ножке.

или стоп, особенно дистальных фаланг, авторы представленной статьи руководствовались утверждением о разной степени морфологических изменений в тканях конечности вследствие отморожения [14, 15]. В структурах со скудным кровоснабжением отмечаются очаговые, дистрофические, обратимые процессы. Поэтому при ампутации дистальных фаланг использовали разные уровни удаления тканей (максимально возможно сохраняли сухожилия и костную ткань) с учетом высоких регенераторных возможностей детского растущего организма.

### Заключение

Таким образом, на примере клинического наблюдения ребенка с глубокими отморожениями кистей и стоп авторами создан алгоритм комплексного лечения детей с отморожениями тяжелых степеней, включающий при-

менение регионарных блокад, тромболитической терапии, гипербарической оксигенации, противогангренозной сыворотки в сочетании с активной поступательной хирургической тактикой с удалением нежизнеспособных тканей и одновременным использованием кожной пластики модифицированным способом, преимущественно местными тканями. Предложенный алгоритм лечения позволил получить хороший результат лечения с максимальным сохранением анатомических структур кистей и стоп с удовлетворительной функцией.

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

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### Литература/References

1. Karir A., Donaldson E. K., Holzer E. et al. Limb Salvage Using Microsurgical Free Tissue Transfer in Severe Frostbite. *Ann. Plast. Surg.* 2024; 93 (2): 200–204. DOI: 10.1097/SAP.0000000000004026.
2. Boles R., Gawaziuk J. P., Cristall N., Logsetty S. Pediatric frostbite: A 10-year single-center retrospective study. *Burns.* 2018; 44 (7): 1844–1850. DOI: 10.1016/j.burns.2018.04.002.
3. Шаповалов К. Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 16. № 1. С. 63–68. [Shapovalov K. G. Frostbites in the practice of an anesthesiologist and emergency physician. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019; 16 (1): 63–68. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-63-68.
4. Ma X., Pough J. T., Hogue B. T., Bougie E. Frostbite in the Pediatric Population: A Comprehensive Review and a Prospective Canadian Survey. *Pediatr. Emerg. Care.* 2024; 40 (8): 611–617. DOI: 10.1097/PES.0000000000003109.
5. Shenaq D. S., Beederman M., O'Connor A. et al. Urban Frostbite: Strategies for Limb Salvage. *J. Burn Care Res.* 2019; 40 (5): 613–619. DOI: 10.1093/jbcr/irz062.
6. Липатов К. В., Комарова Е. А., Хрупкин В. И., Кирюпина М. А. Значение пластики лоскутом на временной питающей ножке в замещении раневых дефектов // Новости хирургии. 2019. Т. 27. № 1. С. 42–48. [Lipatov K. V., Komarova E. A., Khrupkin V. I., Kiryupina M. A. Significance of Distant Pedicled Flaps Grafting in Closing Traumatic Defects. *Novosti Khirurgii.* 2019; 27 (1): 42–48. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2019.1.42.
7. Кокорин В. В., Крайнюков П. Е., Николенко В. К. и др. Случай хирургического лечения пациента с отморожением кистей, осложнившимся развитием костно-суставного панариция // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 2. С. 160–166. [Kokorin V. V., Kraiyukov P. E., Nikolenko V. K. et al. Case of surgical treatment of the patient with relaxation of cleans complicated by development of the bone-joint panaration. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2018; 13 (2): 160–166. (In Russ.)]
8. McIntosh S. E., Freer L., Grissom C. K. et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2019 Update. *Wilderness Environ Med.* 2019; 30 (4S): S19–S32. DOI: 10.1016/j.wem.2019.05.002.
9. Шаповалов В. М., Губочкин Н. Г., Гайдуков В. М. и др. Реконструктивно-пластические операции при лечении больных с дефектами покровных тканей // Гений Ортопедии. 2014. № 4. С. 58–62. [Shapovalov V. M., Gubochkin N. G., Gaidukov V. M. et al. Reconstructive and plastic surgeries in treatment of patients with defects of integumentary tissues. *Genii ortopedii.* 2014; (4): 58–62. (In Russ.)]
10. Кардовский А. Г. Лечение пострадавших с тяжелой местной холодовой травмой в остром периоде // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 19–25. [Kardovsky A. G. Treatment of patients with severe localized cold injury in the acute period. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2021; (1): 19–25. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10145.
11. Медицинская профессиональная некоммерческая организация. Общероссийская общественная организация. Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры. М., 2024. 133 с. [Ob'edinenie kombustiologov «Mir bez ozhogov». Otmorozhenie. Gipotermiya. Drugie efekty vozdeistviya nizkoi temperatury. Moscow; 2024. 133 p. (In Russ.)]
12. Nygaard R. M., Lacey A. M., Lemere A. et al. Time Matters in Severe Frostbite: Assessment of Limb/Digit Salvage on the Individual Patient Level. *J. Burn Care Res.* 2017; 38 (1): 53–59. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000426.
13. Ghumman A., St Denis-Katz H., Ashton R. et al. Treatment of Frostbite With Hyperbaric Oxygen Therapy: A Single Center's Experience of 22 Cases. *Wounds.* 2019; 31 (12): 322–325.
14. 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.)]
15. Груздева О. С., Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г. Морфологические особенности изменения тканей при отморожениях конечностей // Забайкальский медицинский вестник. 2022. № 1. С. 104–113. [Gruzdeva O. S., Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G. Morphological features of tissue changes in frostbite of the extremities. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2022; (1): 104–113. (In Russ.)] DOI: 10.52485/19986173\_2022\_1\_104.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 12,56. Тираж 150 экз. Заказ № 780.

Подписано в печать 21.03.2025. Дата выхода в свет СМИ: 28.03.2025. Свободная цена.



Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.

www.printkirov.ru