



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Том 12 № 3/2021
Vol.

Научный медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Издание выходит ежеквартально

Т. 12 № 3 2021
(июль–сентябрь)

Scientific medical journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder – Rostov State Medical University
Publication Frequency: Quarterly

Vol. 12 № 3 2021
(July–September)

Адрес редакции и издателя:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Тел. +79286116608

Postal address:
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Цена свободная.
Подписной индекс 43783 в каталоге
«Пресса России».

Верстка – ИП Ютишев А.С.
344004, Ростов-на-Дону,
пл. Рабочая, 25

Дата выхода в свет: 30.09.2021 Зак. 822
Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 – 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2021

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.02 – Эндокринология, 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.01.05 – Кардиология, 14.01.06 – Психиатрия, 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.09 – Инфекционные болезни; 14.02.02 – Эпидемиология; 14.02.04 – Медицина труда; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н. Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)
Д.м.н., проф. Иванов А.О. (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Коробкеев А.А. (Ставрополь, Россия)
Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Смирнов А.В. (Волгоград, Россия)
Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)
MD, Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)
MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Галимзянов Х.М. (Астрахань, Россия)
Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С.И. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)
Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor – Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu.Yu. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ivanov A.O. (St. Petersburg, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E.F. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)

Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N.Yu. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof.

Rumyantsev S.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A.V. (Volgograd, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kutsev S.I. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rumyantsev A.G. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)

Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A.V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

- ▶ М.В. Андреева, Е.П. Шевцова, К.О. Заболотнева, Е.Д. Лютая, Т.С. Сивко
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ 6–11
- ▶ В.А. Коршенко, И.А. Щипелева, О.Ф. Кретенчук, Е.И. Марковская
ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ БРУЦЕЛЛЕЗА 12–21
- ▶ Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский, О.М. Коган, И.А. Гудима, Н.В. Воробьева, А.К. Алькина
БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ И ПИЕЛОНЕФРИТ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 22–31
- ▶ Е.А. Стрельцов
ПРИМЕНЕНИЕ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ ЭПИЗОДОВ
ПРИ БИПОЛЯРНОМ РАССТРОЙСТВЕ 32–35

Оригинальные статьи

- ▶ И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, А.В. Баранов
ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА 36–43
- ▶ А.А. Борщева, Г.М. Перцева, Н.А. Алексеева
ДИСФУНКЦИЯ ЛОННОГО СОЧЛЕНЕНИЯ КАК ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОГО
АКУШЕРСТВА 44–49
- ▶ С.В. Мальцев, Л.П. Сизязкина, А.А. Лебедеко
РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FOXP3 КАК ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ 50–54
- ▶ В.Г. Назаретян, В.А. Шашель, Г.В. Науменко, Л.И. Боровлёва
САНАТОРНО-КУРОРТНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, ПРОЖИВАЮЩИХ
НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ 55–61
- ▶ А.К. Носков, О.А. Подойницына, А.С. Водопьянов, Р.В. Писанов, Е.В. Ковалев, Н.А. Пеньковская, С.С. Слись,
Е.Г. Янович, Д.А. Кузнецова, С.О. Водопьянов, О.С. Чемисова
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОГО РАЗНООБРАЗИЯ SARS-COV-2, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ
РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ КРЫМ В ПЕРИОД С МАРТА ПО ИЮНЬ 2021 Г. 62–71
- ▶ Г.А. Пучкина, А.Н. Сулима, А.А. Давыдова
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ В ТКАНИ СПАЕК ПАЦИЕНТОК СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ
В МАЛОМ ТАЗУ 72–77
- ▶ Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова, М.Г. Шепетюк, О.П. Суханова, И.М. Блинов
ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ АСИММЕТРИИ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА ПО ДАННЫМ СПИРАЛЬНОЙ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ 78–85
- ▶ Н.М. Яметова, В.Б. Цхай, М.Я. Домрачева
ПОВТОРНАЯ ОПЕРАЦИЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ДВУМЯ И БОЛЕЕ РУБЦАМИ НА МАТКЕ. 86–91

Клинический случай

- ▶ Н.И. Волкова, Ю.С. Дегтярева, М.А. Буриков
СЕМЬ РАЗ ОТМЕРЬ, ОДИН РАЗ ОТРЕЖЬ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ БАРИАТРИЧЕСКОЙ
ОПЕРАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ
ГИПОТИРЕОЗОМ И ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ 92–97

Юбилей

- ▶ А.И. Маслов, Л.Г. Филонов, И.Л. Филонов
ПАМЯТИ В.Н. ЧЕРНОВА – К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ 98
- ▶ Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова, А.В. Маркевич, М.Б. Кучиева, А.А. Созыкин
100 ЛЕТ РОСТОВСКОМУ ОТДЕЛЕНИЮ НАУЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЩЕСТВА АНАТОМОВ,
ГИСТОЛОГОВ И ЭМБРИОЛОГОВ. 99–100

CONTENTS:

Reviews

- ▶ M.V. Andreeva, E.P. Shevtsova, K.O. Zabolotneva, E.D. Lyutaya, T.S. Sivko
MODERN VIEW OF THE PROBLEM OF MISSED ABORTION. 6–11
- ▶ V.A. Korshenko, I.A. Shchipeleva, O.F. Kretenchuk, E.I. Markovskaya
THE PAST, PRESENT, PROSPECTS AND PROBLEMS OF IMPROVING THE SPECIFIC PREVENTION OF BRUCELLOSIS .. 12–21
- ▶ Y.L. Naboka, A.N. Rymashevsky, O.M. Kogan, I.A. Gudima, N.V. Vorobyeva, A.K. Alkina
ASYMPTOMATIC BACTERIURIA AND PYELONEPHRITIS DURING PREGNANCY. 22–31
- ▶ E.A. Strel'tsov
THE USE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE THERAPY OF DEPRESSIVE EPISODES IN PATIENTS WITH BIPOLAR
DISORDER 32–35

Original articles

- ▶ I.A. Baranova, T.A. Zykova, A.V. Baranov
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN DIFFERENT FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM. 36–43
- ▶ A.A. Borscheva, G.M. Pertseva, N.A. Alekseeva
DYSFUNCTION OF THE SYMPHYSIS AS ONE OF THE ACTUAL PROBLEMS OF MODERN OBSTETRICS 44–49
- ▶ S.V. Maltsev, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko
THE ROLE OF TRANSCRIPTION FACTOR FOXP3 AS A PREDICTOR OF ACUTE AND CHRONIC URTICARIA
IN CHILDREN 50–54
- ▶ V.G. Nazaretyan, V.A. Shashel, G.V. Naumenko, L.I. Borovleva
THERAPEUTIC-RESORT REHABILITATION OF CHILDREN WITH GALLBLADDER PATHOLOGY LIVING
IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE TERRITORIES OF THE KRASNODAR REGION 55–61
- ▶ A.K. Noskov, O.A. Podoynitsina, A.S. Vodopianov, R.V. Pisanov, E.V. Kovalev, N.A. Penkovskaya, S.S. Slis',
E.G. Yanovich, D.A. Kuznetsova, S.O. Vodopianov, O.S. Chemisova
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE GENOMIC DIVERSITY OF SARS-COV-2 CIRCULATING IN THE TERRITORIES
OF THE ROSTOV REGION AND THE REPUBLIC OF CRIMEA IN THE PERIOD FROM MARCH TO JUNE 2021 62–71
- ▶ G.A. Puchkina, A.N. Sulima, A.A. Davidova
IMMUNOCOMPETENT CELLS IN THE TISSUE OF ADHESIVES OF PATIENTS WITH ADHESION PROCESS
IN THE SMALL PELVIS 72–77
- ▶ E.V. Chaplygina, O.A. Kaplunova, M.G. Shepetyuk, O.P. Suchanova, I.M. Blinov
SEXUAL FEATURES OF FACIAL SKULL ASYMMETRY ACCORDING TO SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY 78–85
- ▶ N.M. Yametova, V.B. Tskhay, M.Y. Domracheva
REPEATED CESAREAN SECTION SURGERY IN WOMEN WITH TWO OR MORE SCARS ON THE UTERUS 86–91

Clinical cases

- ▶ N.I. Volkova, Yu.S. Degtyareva, M.A. Burikov
SCORE TWICE BEFORE YOU CUT ONCE: A CLINICAL CASE OF RECONSTRUCTIVE BARIATRIC SURGERY AFTER
OBESITY SURGERY IN A PATIENT WITH POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM AND HYPOPARATHYROIDISM 92–97

Anniversary

- ▶ Maslov A.I., Filonov L.G., Filonov I.L.
IN MEMORY OF V.N. CHERNOV 98
- ▶ Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Markevich A.V., Kuchieva M.B., Sozykin A.A.
100TH ANNIVERSARY OF THE ROSTOV BRANCH OF THE SCIENTIFIC MEDICAL SOCIETY OF ANATOMISTS,
HISTOLOGISTS AND EMBRYOLOGISTS 99–100

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.39

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-6-11

Современный взгляд на проблему неразвивающейся беременности

М.В. Андреева, Е.П. Шевцова, К.О. Заболотнева, Е.Д. Лютая, Т.С. Сивко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Неразвивающаяся беременность входит в структуру репродуктивных потерь, являясь актуальной акушерской проблемой по настоящий день. Проведен систематический анализ данных, представленных в современной научной литературе, об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и диагностике неразвивающейся беременности. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей по данной теме, найденных в PubMed, за последние семь лет.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, ультразвуковое исследование, физиотерапия, обзор

Для цитирования: Андреева М.В., Шевцова Е.П., Заболотнева К.О., Лютая Е.Д., Сивко Т.С. Современный взгляд на проблему неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-6-11

Контактное лицо: Маргарита Викторовна Андреева, vaa1947@yandex.ru.

Modern view of the problem of missed abortion

M.V. Andreeva, E.P. Shevtsova, K.O. Zabolotneva, E.D. Lyutaya, T.S. Sivko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Non-developing pregnancy is an urgent obstetric problem, which is included in the structure of reproductive losses and. The authors performed a systematic analysis of the data presented in the modern scientific literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of non-developing pregnancy. The review includes data from foreign and domestic articles on this topic found in PubMed over the past 7 years.

Keywords: missed abortion, chronic endometritis, ultrasound procedure, physiotherapy, summary

For citation: Andreeva M.V., Shevtsova E.P., Zabolotneva K.O., Lyutaya E.D., Sivko T.S. Modern view of the problem of missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-6-11.

Corresponding author: Margarita V. Andreeva, vaa1947@yandex.ru

Этиология и патогенез неразвивающейся беременности (НБ)

НБ входит в структуру репродуктивных потерь и является актуальной акушерской проблемой. Распространённость самопроизвольного прерывания гестации в России составляет четвертую часть всех учтенных беременностей, при этом на долю НБ приходится от 45 до 88,6% [1, 2]. Наиболее актуальным периодом для изучения НБ является первый триместр гестации, так как большая часть случаев НБ (до 80%) приходится именно на него [1].

В этиологии НБ хромосомным aberrациям отведена особая роль [1, 3]. Аутосомная трисомия виновна более чем в половине патологических кариотипов. Моносомия выявляется в 20 – 25% наблюдений [4]. Транслокация (2 –

10%) может стать причиной НБ в тех случаях, когда у супружеской пары регистрируются повторные случаи НБ или самопроизвольного выкидыша [4].

У 10 – 25% женщин с привычным невынашиванием при обследовании выявляются врожденные аномалии строения матки [1, 5]. Приобретенные дефекты анатомической структуры (истмико-цервикальная недостаточность, миома с субмукозным расположением узлов, внутриматочные синехии) играют более существенную роль в развитии НБ [6, 7].

С 2006 г. на основании резолюции Всемирного конгресса акушеров-гинекологов FIGO каждый случай НБ следует считать ассоциированным с хроническим эндометритом (ХЭ). ХЭ представляет собой сочетание морфологических и функциональных изменений эндометрия воспалительного происхождения, которые

сопровождаются изменением физиологической циклической трансформации и рецептивности тканей [8]. У женщин с невынашиванием беременности диагноз ХЭ верифицирован по результатам гистологического исследования в 61,0 – 73,1% случаев [9 – 12]. В современных условиях при ХЭ нередко верифицируют вирусные и бактериальные патогены чаще в составе вирусно-бактериальной микст-инфекции. Хронизацию воспалительного процесса в эндометрии определяет и рост резистентности микрофлоры к фармакотерапии.

Многочисленными работами было доказано, что ХЭ выступает модификатором локального иммунитета. Специфические антигены в эндометриальной ткани индуцируют дифференцировку Т-хелперов на две субпопуляции: Th-1 и Th-2. Th-1 клетки секретируют интерферон- γ , интерлейкин-2 (ИЛ-2) и фактор некроза опухоли- β , а Th-2 – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. За продукцию фактора некроза опухоли- α отвечают обе субпопуляции с преимущественным влиянием Th1 [10, 9, 13]. Физиологическое течение беременности обеспечивается гуморальными иммунными реакциями Th2-типа. В свою очередь клеточное звено иммунитета Th1-типа может оказать abortивное действие.

Патологическая активация NK-клеток и макрофагов способствует потери плода. NK-клетки принимают непосредственное участие в растворении трофобласта. Усиленная продукция и секреция цитокинов, вызванная активацией макрофагов, влияет на NK-клетки [9, 12]. Белки, задействованные в воспалительной реакции, пролиферации и апоптозе в эндометрии во время «окна имплантации», определяются экспрессией из 25 генов. Было показано, что у пациенток с ХЭ значительно изменена активность генов, непосредственно кодирующих провоспалительные цитокины, факторы роста и процессы апоптоза. Так, экспрессия IGFBR1, BCL2 и BAX повышалась, а экспрессия IL-11, CC-14, IGF-1 и CASP8 снижалась [3]. Модификация активности генов в эндометрии при ХЭ вызывает снижение его рецептивности, что может стать вероятной причиной НБ.

Понятие рецептивности эндометрия непосредственно ассоциировано с образованием в нем пиноподий и увеличением уровня прогестерона, LIF, рецептора фактора, ингибирующего лейкемию (LIFR), и интегрина $\alpha V\beta 3$ [13]. Угнетение генов HOXA 10 приводит к резкому уменьшению количества пиноподий [13]. Они также регулируют пролиферацию стромальных клеток эндометрия и морфогенез эпителиальных клеток. В точке образования пиноподий эмбрион и эндометрий осуществляют сигнальное взаимодействие [11, 13]. Интерлейкин-6, LIF, являющиеся важными компонентами развития blastocysts и имплантации, экспрессируются на пиноподиях [3]. Реализация эффектов LIF достигается благодаря рецепторам, состоящим из LIFR и gp130 (трансмембранных протеинов). LIF отвечает за активацию сигнальных путей JAK/STAT, MAPK, PI3K в клетках различных типов [3]. Так, в эндометрии мышей, гомозиготных по дефектному гену LIF, имплантация blastocysts не происходила, что подтверждает влияния LIF на имплантацию в целом [3].

При ХЭ снижается чувствительности эндометрия к прогестерону, что выступает возможным механизмом нарушения его генеративной функции [14]. Деградация

эстрогенов и активации факторов роста (EGF, TGF α , β , VEGF) при длительно существующем воспалительном процессе вызывает локальное нарастание концентрации эстрогенов, приводящее к чрезмерной пролиферации эндометрия [14, 15]. Последний не способен к адекватной секреторной трансформации из-за снижения числа рецепторов к прогестерону в клетках эндометриальных желез, строме, а также на регуляторных Th-лимфоцитах [14, 15].

В ряде литературных источников получены убедительные данные о весомой роли эндометриальных белков в процессах имплантации, наиболее значимыми из которых является α -2-микроглобулин фертильности (АМГФ). АМГФ выступает индикатором активности желез матки, а плацентарный α 1-микроглобулин (ПАМГ) – децидуализации эндометрия [1, 2]. При ХЭ сокращается выработка эндометрием белков, обладающих иммуносупрессорным действием (АМГФ, ПАМГ) [16].

Ультразвуковое исследование при НБ

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее информативным методом диагностики неразвивающейся маточной беременности. При выполнении сонографического исследования необходимо дифференцировать замершую гестацию от прогрессирующей и исключить внематочную беременность. На ранних сроках предпочтение отдают трансвагинальному УЗИ, при его невозможности сонографию выполняют трансабдоминально.

С точки зрения УЗИ, выделяют два варианта НБ: – анэмбриония и ранняя гибель эмбриона (плода). На рис. 1 представлено состояние анэмбрионии.

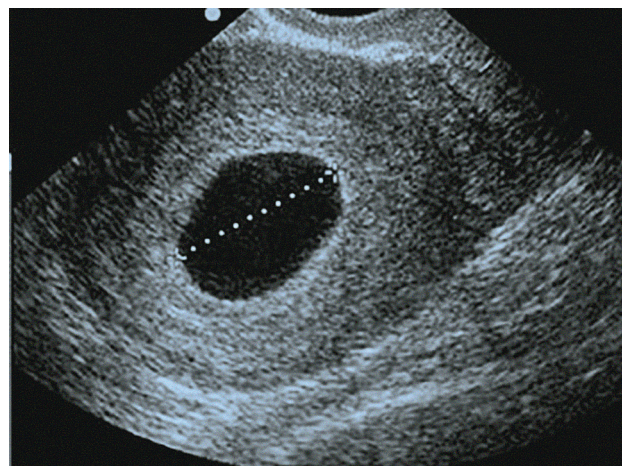


Рисунок 1. Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Беременность 7 недель и 5 дней. Диаметр плодного яйца – 25 мм. Анэмбриония.

Figure 1. Transvaginal ultrasound examination. Pregnancy 7 weeks and 5 days. The diameter of the ovum is 25 mm. Anembryony.

При выполнении ультразвукового исследования необходимо дифференцировать замершую гестацию от прогрессирующей и исключить ectopic localization. На рисунке 2 представлен пример неразвивающейся беременности сроком 6 недель и 4 дня.

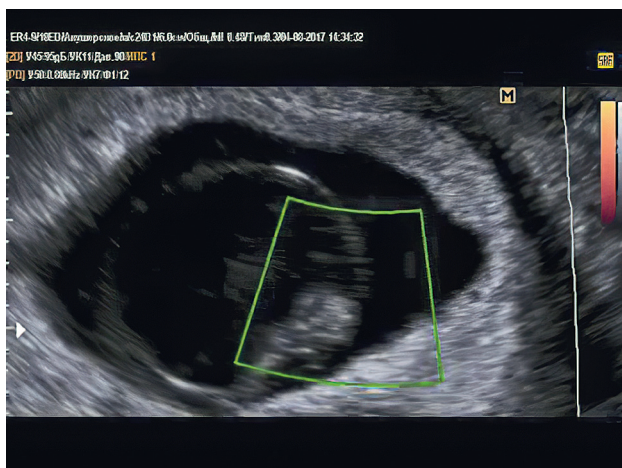


Рисунок 2. Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Беременность 6 недель и 4 дня. Сердцебиения нет. Неразвивающаяся беременность.
Figure 2. Transvaginal ultrasound examination. Pregnancy 6 weeks and 4 days. There is no heartbeat. Non-developing pregnancy.

На ранних сроках предпочтение отдают трансвагинальному УЗИ, при его невозможности сонографию выполняют трансабдоминально.

Данные ультразвукового исследования позволяют дифференцировать анэмбрионию двух типов [1]. Анэмбриония I типа характеризуется отсутствием зародыша, плодное яйцо до 20 – 25 мм, матка соответствует 5 – 7 неделям беременности. При этом параметры матки и плодного яйца не соответствуют гестационному сроку, а динамическое наблюдение не даёт изменения характеристик. Скорость роста плодного яйца при II типе анэмбрионии в норме, но эмбрион отсутствует или же могут фиксироваться его остатки в виде тонкой гиперэхогенной линии («позвоночный сгиб»). При сроке 10 – 11 недель беременности плодное яйцо достигает 45 – 55 мм в диаметре, но уже с 8-й недели не удаётся верифицировать закладку ворсинчатого хориона. На рис. 3 представлена ранняя гибель эмбриона.

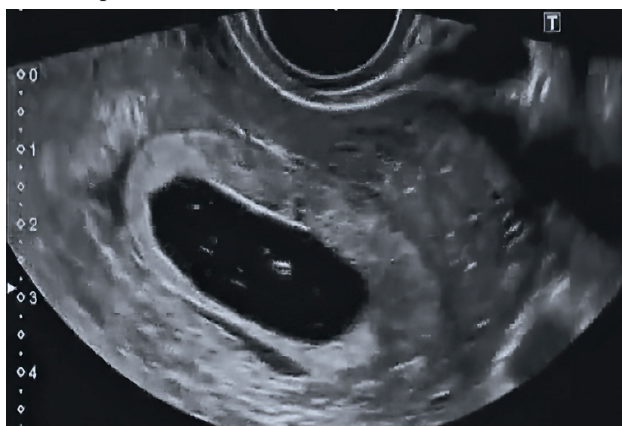


Рис.3. Трансвагинальное ультразвуковое исследование. Беременность 8 недель и 2 дня. Неразвивающаяся беременность (ранняя гибель эмбриона).
Fig. 3. Transvaginal ultrasound examination. Pregnancy 8 weeks and 2 days. Non-developing pregnancy (early death of the embryo).

Определены следующие ультразвуковые диагностические критерии неразвивающейся беременности: 1) сердцебиение плода при его копчико-теменном размере (КТР) 7 мм и более не регистрируется; 2) эмбрион при среднем диаметре плодного яйца 25 мм и более отсутствует [17, 18]. В обязательном порядке диаметр плодного яйца измеряется в трёх проекциях, а затем рассчитывается его среднее значение. При наличии хотя бы одного из вышеуказанных критериев выставляется диагноз НБ [18], но необходимо подтверждение второго специалиста ультразвуковой диагностики¹. Рабочая группа Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National institute for health and care excellence, NICE) рассматривает также возможность повторного обследования пациентки через 7 – 14 дней для окончательного заключения [18].

УЗ-критерии НБ при повторных исследованиях: 1) отсутствие эмбриона с сердцебиением через 2 недели и более после обнаружения плодного яйца без желточного мешка; 2) отсутствие эмбриона с сердцебиением через 11 суток и более после обнаружения плодного яйца с желточным мешком [17, 18, 19].

Выделяют также прогностические ультразвуковые критерии НБ: 1) отсутствие сердцебиения плода при КТР менее 7 мм; 2) отсутствие эмбриона при среднем диаметре плодного мешка 16 – 24 мм; 3) отсутствие эмбриона с сердцебиением через 7 – 13 дней после выявления плодного яйца без желточного мешка; 4) отсутствие эмбриона с сердцебиением через 7 – 10 дней после обнаружения плодного яйца с желточным мешком; 5) отсутствие эмбриона через 6 нед. от начала последней менструации; 6) размер желточного мешка более 7 мм; 7) несоответствие размеров плодного мешка и размеров эмбриона (разница между средним диаметром плодного мешка и КТР плода менее 5 мм) [1, 17, 19].

Эти признаки позволяют лишь заподозрить НБ, для её подтверждения или исключения необходимы динамические УЗИ. Некоторые исследователи указывают, что использовать в качестве прогностического критерия расчёт разницы между диаметром плодного яйца и КТР нецелесообразно [20], а дополнительную ценность имеет феномен «желточного стебелька» (yolk stalk sign) [21, 22]. Желточный стебелёк – трубчатая структура, соединяющая желточный мешок и тело эмбриона. На ранних сроках гестации они расположены близко друг к другу, поэтому желточный стебелёк в норме визуализировать не удастся. Если эмбрион без сердцебиения начинается отделяться от желточного мешка, не достигнув значений КТР 5 мм и более, то в этой ситуации говорят о феномене «желточного стебелька». Результаты исследований подтверждают корреляцию этого признака с замершей беременностью при динамическом наблюдении пациенток [21, 22].

Лечебная тактика при НБ

Традиционной тактикой при НБ является хирургическое извлечение погибшего плодного яйца, при этом процесс репарации эндометрия происходит более длительно.

¹ Письмо Минздрава России от 07.06.2016 №15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения».

тельно, чем после искусственного аборта [2]. Поэтому важным направлением изучения проблемы НБ является поиск и разработка новых подходов к ведению пациенток после опорожнения полости матки с целью уменьшения частоты инфекционных осложнений, предупреждения хронизации воспалительного процесса. В этой связи привлекает внимание возможность применения квантовой терапии (КТ) в послеоперационном периоде у больных с НБ [23, 24].

Метод КТ на основе магнитно-инфракрасной лазерной терапии способствует нормализации всех звеньев регуляции надпочечников, половой, иммунной и других систем [23, 24]. Под влиянием низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения генерируется суммарная реакция органов и тканей, которая вызывает анальгезирующий и противовоспалительный эффект. Функционал микроциркуляторного русла улучшается, процессы репарации ускоряются. Стимулируется активность специфического и неспецифического звеньев иммунитета. Возбудимость вегетативных центров снижается. Трофи-

ка повреждённых тканей улучшается на фоне повышения общего уровня адаптации организма [23, 24]. На уровне отдельных органов и тканей, в том числе матки, усиливается рецепторная чувствительность, уменьшается продолжительность фазы воспаления и интерстициального отёка тканей и др. [23, 24]

Вышеизложенные эффекты КТ, положительный опыт использования её для лечения раневой инфекции и хронических воспалительных процессов [23, 24] другой локализации определяют научный и практический интерес в познании возможностей применения КТ у пациенток после прерывания НБ с целью предупреждения хронизации воспалительного процесса и его рецидивирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины)*. Автор-сост. В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015.
2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. *Неразвивающаяся беременность*. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. // *Am J Reprod Immunol*. – 2013. – V.69, №5. – P.509–517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>
4. Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K., Suzumori N., Kitaori T., Mizutani E. Abnormal Embryonic Karyotype is the Most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage. // *Hum Reprod*. – 2012. – V.27, №8. – P.2297–2302. <https://doi.org/10.1093/humrep/des179>
5. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности. // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №10. – С.17–22. eLIBRARY ID: 20841398
6. *Акушерство. Национальное руководство*. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
7. Puschek E.E., Scott Lucidi R. FACOG Early Pregnancy Loss Workup / Updated: Jun 08, 2018. – URL: <https://reference.medscape.com/article/266317-workup>
8. Коган Е.А., Демур Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. // *Архив патологии*. – 2012. – №3. – С.15–17. eLIBRARY ID: 22288730
9. Андреева М.В., Неклюдова А.В. Пути преодоления инфекционных осложнений в акушерстве. // *Вестник ВолгГМУ*. – 2019. – №4(72). – С.21–25. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-21-25

REFERENCES

1. Radzinsky V.E. et al. *Non-developing pregnancy: Methodological recommendations of MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists)*. Moscow: StatusPraesens magazine editorial office; 2015. (In Russ.).
2. Radzinskii V.E., Dimitrova V.I., Maiskova I.Yu. *Nerazvivayushchayasya beremennost'*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
3. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509-517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>
4. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2297-2302. <https://doi.org/10.1093/humrep/des179>
5. Tabolova V.K., Korneeva I.E. Influence of chronic endometritis on the outcomes of programs of assisted reproductive technologies: morpho-functional and molecular-genetic characteristics. *Obstetrics and gynecology*. 2013;10:17-22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20841398
6. Ailamazyan E.K., Kulakova V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M., eds. *Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
7. Puschek E.E., Scott Lucidi R. FACOG Early Pregnancy Loss Workup / Updated: Jun 08, 2018. – URL: <https://reference.medscape.com/article/266317-workup>
8. Kogan E.A., Demura T.A. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders in chronic endometritis. *Archives of pathology*. 2012;3:15-17. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22288730
9. Andreeva M.V., Neklyudova A.V. Ways to overcome infectious complications in obstetrics. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2019;4(72):21-25. (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-21-25

10. *Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации.* Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. – Медиабюро "Статус презенс"; 2018.
11. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. // *Вятский медицинский вестник.* – 2013. – № 1 – С.44–53. eLIBRARY ID: 19114243
12. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит. Руководство.* – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
13. Dimitriadis E., Nie G., Hannan P., Paiva P., Salamonsen L.A.. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. // *Int J Dev Biol.* – 2010. – V.54. – P.313–322. DOI: 10.1387/ijdb.082772ed
14. Mote P.A., Balleine R.L., McGowan E.M., Clarke C.L. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. // *J Clin Endoc Metab.* – 1999. – V.84, №8. – P.2963–2971. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5928
15. Сивко Т.С., Андреева М.В., Гаджиева А.Х. Неразвивающаяся беременность как причина репродуктивных потерь. // *Альманах-2019: сборник статей.* – 2019. – С.228–230.
16. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. // *Am J Reprod Immunol.* – 2011. – V.66, № 5. – P.410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
17. Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. // *Ultrasonography.* – 2020. – V.39, №2. – P.178–189. DOI: 10.14366/usg.19043
18. NICE guideline [NG126]. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Published date: 17 April 2019. Accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>.
19. Preisler J., Kopeika J., Ismail L., Vathanan V., Farren J., et al. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. // *BMJ.* – 2015. – V.351. – P.4579. DOI: 10.1136/bmj.h4579.
20. Kapfhamer J.D., Palaniappan S., Summers K., Kassel K., Mancuso A.C., et al. Difference between mean gestational sac diameter and crown-rump length as a marker of first-trimester pregnancy loss after in vitro fertilization. // *Fertil Steril.* – 2018. – V.109, №1. – P.130–136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.031
21. Filly M.R., Callen P.W., Yegul N.T., Filly R.A. The yolk stalk sign: evidence of death in small embryos without heartbeats. // *J Ultrasound Med.* – 2010. – V.29, №2. – P.237–41. DOI: 10.7863/jum.2010.29.2.237
22. Acuña J., Rukh S., Adhikari S. Point-of-care ultrasound identification of yolk stalk sign in a case of failed first trimester pregnancy. // *World J Emerg Med.* – 2018. – V.9, №2. – P.149–151. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.02.012
23. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Погорелко Д.В., Чистяков М.А. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении рецепторного поля эндометрия после неразвивающейся беременности. // *Акушерство и гинекология.* – 2014. – №7. – С.61–67. eLIBRARY ID: 21801006
24. Zubarev PN, Risman BV. [Ultrasonic cavitation and ozonization in treatment of patients with pyo-necrotic complications of diabetic foot syndrome]. // *Vestn Khir Im I I Grek.* 2011;170(1):48–53. (In Russ.). PMID: 21506355.
10. Radzinskii V.E., Orazmuradova A.A., eds. *Beremennost' rannih srokov. Ot pregravidarnoi podgotovki do zdravovoi gestatsii.* Media Bureau "Status Presence"; 2018. (In Russ.).
11. Plyasunova M.P., Khlybova S.V. Chronic endometritis as one of the urgent problems in modern gynecology. // *Vyatka medical bulletin.* 2013;1:44–53. (In Russ.). eLIBRARY ID: 19114243
12. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Hronicheskii endometrit. Rukovodstvo.* M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).
13. Dimitriadis E, Nie G, Hannan NJ, Paiva P, Salamonsen L.A. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. // *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):313–22. DOI: 10.1387/ijdb.082772ed
14. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2963–71. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5928
15. Sivko T.S., Andreeva M.V., Gadzhieva A.Kh. Non-developing pregnancy as a cause of reproductive losses. // *Almanac-2019: collection of articles.* 2019:228–230. (In Russ.).
16. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. // *Am J Reprod Immunol.* 2011;66,5:410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
17. Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. // *Ultrasonography.* 2020;39(2):178–189. DOI: 10.14366/usg.19043
18. NICE guideline [NG126]. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. Published date: 17 April 2019. Accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>.
19. Preisler J, Kopeika J, Ismail L, Vathanan V, Farren J, et al. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. // *BMJ.* 2015;351:h4579. DOI: 10.1136/bmj.h4579.
20. Kapfhamer JD, Palaniappan S, Summers K, Kassel K, Mancuso AC, et al. Difference between mean gestational sac diameter and crown-rump length as a marker of first-trimester pregnancy loss after in vitro fertilization. // *Fertil Steril.* 2018;109(1):130–136. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.031
21. Filly MR, Callen PW, Yegul NT, Filly RA. The yolk stalk sign: evidence of death in small embryos without heartbeats. // *J Ultrasound Med.* 2010 Feb;29(2):237–41. DOI: 10.7863/jum.2010.29.2.237
22. Acuña J, Rukh S, Adhikari S. Point-of-care ultrasound identification of yolk stalk sign in a case of failed first trimester pregnancy. // *World J Emerg Med.* 2018;9(2):149–151. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.02.012
23. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Pogorelko D.V., Chistyakov M.A. Energy of low-frequency ultrasound in the restoration of the receptor field of the endometrium after non-developing pregnancy. // *Obstetrics and gynecology.* 2014;7:61–67. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21801006
24. Zubarev PN, Risman BV. [Ultrasonic cavitation and ozonization in treatment of patients with pyo-necrotic complications of diabetic foot syndrome]. // *Vestn Khir Im I I Grek.* 2011;170(1):48–53. (In Russ.). PMID: 21506355.

Информация об авторах

Андреева Маргарита Викторовна, д.м.н., проф., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. E-mail: vaa1947@yandex.ru

Шевцова Елена Павловна, к.м.н., доц., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. E-mail: e.p.shevtsova@mail.ru.

Заболотнева Ксения Олеговна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. E-mail: kselofon@yandex.ru.

Лютая Елена Дмитриевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой лучевой, функциональной и лабораторной диагностики Института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия. E-mail: elena_lutaya@mail.ru.

Сивко Татьяна Сергеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Вклад авторов:

Т.С. Сивко – разработка дизайна исследования;
Т.С. Сивко, Е.Д. Лютая – получение и анализ данных;
М.В. Андреева, К.О. Заболотнева – написание текста рукописи;
Е.П. Шевцова – обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Margarita V. Andreeva, Dr. Sci. (Med.) Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. E-mail: vaa1947@yandex.ru.

Elena P. Shevtsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. E-mail: e.p.shevtsova@mail.ru.

Kseniya O. Zabolotneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. E-mail: kselofon@yandex.ru.

Elena D. Lyutaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. E-mail: elena_lutaya@mail.ru.

Tatyana S. Sivko, post-graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Authors' contribution:

T.S. Sivko – research design development;
T.S. Sivko, E.D. Lyutaya – obtaining and analysis of the data;
M.V. Andreeva, K.O. Zabolotneva – writing the text of the manuscript;
E.P. Shevtsova – review of publications on the topic of the article.

Получено/ Received: 23.06.2021

Принято к печати/ Accepted: 27.07.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.951.1:579.841.93:615.37:616-084

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Прошлое, настоящее, перспективы и проблемы совершенствования специфической профилактики бруцеллёза

В.А. Коршенко, И.А. Щипелева, О.Ф. Кретенчук, Е.И. Марковская

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Бруцеллёз остаётся самой распространённой зоонозной инфекцией в мире. Принимаются меры по предотвращению распространения инфекции с помощью вакцинации животных, так как высокая заболеваемость населения связана с распространением инфекции среди домашнего скота. Исследования по созданию коммерческого препарата эффективной и безопасной вакцины для иммунизации людей и животных от бруцеллёза продолжаются. Обзор посвящён перспективам и проблемам совершенствования специфической профилактики бруцеллёза. Проанализированы литературные источники из различных баз данных электронных библиотек, таких как PubMed, e-library, КиберЛенинка и др.

Ключевые слова: бруцеллёз, вакцина, специфическая профилактика, B. abortus 19-BA, обзор.

Для цитирования: Коршенко В.А., Щипелева И.А., Кретенчук О.Ф., Марковская Е.И. Прошлое, настоящее, перспективы и проблемы совершенствования специфической профилактики бруцеллёза. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Контактное лицо: Виктория Александровна Коршенко, korshenko_va@antiplague.ru

The past, present, prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis

V.A. Korshenko, I.A. Shchipeleva, O.F. Kretenchuk, E.I. Markovskaya

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Brucellosis remains the most widespread zoonotic infection in the world. The spread of the infection is controlled by animals vaccination because the high morbidity rate of the population is associated with the spread of infection among livestock. The research is ongoing on a commercial preparation of an effective and safe vaccine for immunization of humans and animals against brucellosis. The review is devoted to the prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis. The authors analyzed scientific publications from various databases of electronic libraries, such as PubMed, e-library, CyberLeninka, etc.

Keywords: brucellosis, vaccine, specific prevention, B. abortus 19-BA, review

For citation: Korshenko V.A., Shchipeleva I.A., Kretenchuk O.F., Markovskaya E.I. The past, present, prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Corresponding author: Victoria A. Korshenko korshenko_va@antiplague.ru.

Введение

Сегодня учёные и практические специалисты, занимающиеся профилактикой инфекционных заболеваний, рассматривают бруцеллёз как один из наиболее опасных зоонозов. Необходимо принимать во внимание то, что официальные сведения далеко не исчерпывают всех данных об интенсивности проявлений этой инфекции у отдельных видов скота. Ежегодно более чем в 170 странах мира регистрируется свыше 500 000 новых случаев заболевания людей бруцеллёзом [1]. Кроме того, он признан одной из самых распространённых в мире инфекций, с высокой вероятностью

заражения в лабораторных и производственных условиях. Примером является вспышка этого заболевания в 2019 г. среди людей в Китае в г. Ланьчжоу, произошедшая на заводе по производству вакцин против бруцеллёза. В результате биологической аварии возник выброс во внешнюю среду аэрозоля, содержащего живые бруцеллы. После обследования более 55000 человек было выявлено 6620 положительно реагирующих на бруцеллёз.

В Российской Федерации за последние 10 лет эпидемиологическая ситуация по бруцеллёзу охарактеризована как неблагоприятная с тенденцией к снижению заболеваемости. В период 2011 – 2020 гг. зарегистрировано 3508 случаев впервые выявленного бруцеллёза среди людей.

Осложнения эпидемиологической ситуация по этой инфекции обусловлены эпизоотическим неблагополучием среди крупного (КРС) и мелкого (МРС) рогатого скота. По данным Минсельхоза России в период с 2010 по 2020 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано 4283 неблагополучных пункта (н.п.) по бруцеллёзу КРС, в которых выявлено 95979 голов больных животных, и 398 н.п. по бруцеллёзу МРС, в которых обнаружено 15880 инфицированных больных овец и коз. Анализ заболеваемости сельскохозяйственных животных свидетельствует о сохранении многолетнего восходящего тренда эпизоотологического неблагополучия по бруцеллёзу КРС в России¹.

К основным причинам стойкого эпизоотического неблагополучия по бруцеллёзу в РФ относят несоблюдение ветеринарных требований при приобретении, реализации и содержании сельскохозяйственных животных, включающие нарушения ветеринарных правил по обследованию скота на бруцеллёз и вакцинированию против бруцеллёза, несанкционированное перемещение больного скота по административной территории страны, отсутствие должного контроля со стороны муниципальных органов за регистрацией поголовья (особенно в частном секторе), несвоевременная сдача больных животных на убой, наличие не выявленных эпизоотических очагов и бруцеллоносителей.

На фоне длительного эпизоотического неблагополучия уровень заболеваемости людей бруцеллёзом в последние годы стабилизировался. Наибольшее число заболевших регистрируется в административных субъектах СКФО, ЮФО и СФО, которые имеют максимальный уровень заболеваемости КРС (более 80% от общего количества больных животных в РФ) и МРС (более 90 %). В зоне повышенного риска по заболеваемости бруцеллёзом остаются индивидуальные владельцы животных, лица, профессионально связанные с животноводством, переработкой продукции и сырья, получаемого от животных. Основным источником возбудителя инфекции является бруцеллезный КРС и МРС, ведущими путями передачи – контактный и алиментарный. Заражение людей происходит в результате тесных контактов с больными животными (при уходе за скотом, оказании ветеринарной помощи, убойе и разделке таких животных, а также употреблении в пищу контаминированной бруцеллами мясомолочной продукции без достаточной термической обработки).

Основными патогенными видами рода *Brucella*, способными вызывать серьёзные эпизоотические и эпидемические осложнения являются *B. melitensis*, *B. abortus*, и *B. suis*. Во всем мире *B. melitensis* считается видом, вызывающим наиболее тяжёлые и острые формы инфекции. Этот вид встречается в 80 – 90% случаях бруцеллёза у человека.

Цель настоящего обзора – анализ данных литературных источников по истории применения, по специфической профилактике бруцеллёза и проблемы создания новых безопасных и эффективных вакцин против бруцеллёза для иммунизации людей и животных.

За более чем вековую историю борьбы с эпизоотиями бруцеллёза в мире были выработаны две наиболее эффективные стратегии снижения заболеваемости и ис-

коренения инфекции, такие как создание у восприимчивого поголовья с помощью вакцин специфического иммунитета, а также ликвидация источника инфекции, который выявляют при проведении плановых и диагностических исследований по эпизоотологическим показателям. Выбраковку серопозитивных по бруцеллёзу животных использовали (и используют) в ряде развитых стран Европы и Америки. Такой метод борьбы с заболеванием эффективен только в условиях высокой культуры животноводства². В регионах со слабым зоотехническим учётом поголовья общественного и частного сектора, особенно при использовании технологии отгонного скотоводства, при интенсивном перемещении животных между стадами, практически невозможно наладить эффективную систему выявления инфицированного скота. Ветеринарные службы часто сталкиваются с ситуацией, когда через 2 – 3 дня после взятия крови для лабораторных исследований не удаётся найти установленных в результате проведённого обследования серопозитивных животных. В подобных условиях основным средством борьбы с бруцеллёзом становится вакцинация [2].

Ряд авторов придерживается мнения, что для неблагополучных по бруцеллёзу регионов, где искоренение инфекции с тотальной заменой больного поголовья на здоровый скот невозможно по социально-экономическим причинам, массовая вакцинация является основной мерой борьбы с бруцеллёзом животных и ключевым элементом в системе³ профилактики инфекции у людей [3 – 6].

Из-за существенных экономических потерь и угрозы здоровью населения, к которым приводит бруцеллёз, принимаются меры по предотвращению распространения инфекции с помощью вакцинации животных, так как высокая заболеваемость населения связана с распространением инфекции среди домашнего скота, а также употреблением заражённых молочных продуктов и мяса. В связи с этим были разработаны новые ветеринарные правила, вступившие в силу с 1 марта 2021 г. и действующие до 1 марта 2027 г. 1 сентября 2021 г. вступают в силу новые СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»^{3,4}.

Вакцинация признана ВОЗ результативным методом профилактики инфекционных заболеваний человека. Высокая эффективность, простота, возможность широкого охвата вакцинируемых лиц с целью массового предупреждения заболевания вывели активную иммунопрофилактику в большинстве стран мира в разряд государственных приоритетов. Комплекс мероприятий по вакцинации включает отбор лиц, подлежащих вакцинации, выбор

2 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis> дата обращения 13.05.2021

3 Приказ Минсельхоза России от 08.09.2020 № 533 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов бруцеллёза (включая инфекционный эпидидимит баранов)» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.09.2020 N 59869).

4 Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

1 https://www.snipchi.ru/updoc/2021/EPID_OBZOR_BRUZ_2020_2021.pdf дата обращения 5.05.2021 г.

вакцинного препарата и определение схемы его использования, а также (при необходимости) контроль эффективности, купирование возможных патологических реакций и осложнений [7].

Для иммунизации людей против бруцеллёза у нас в стране применяется живая вакцина, приготовленная из вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA. Технология изготовления была разработана в 50-х гг. прошлого столетия в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи под руководством академика П.А. Вершиловой⁵.

Учёные во всем мире многие годы стремятся создать эффективные вакцины для иммунизации человека от бруцеллёза в связи с тем, что существующие препараты бруцеллёзных вакцин [2, 8 – 10], в том числе российского производства на основе штамма *B. abortus* 19-BA, нельзя считать безопасными.

Нигде в мире, кроме СССР, Китая и Монголии, вакцинация людей против бруцеллёза не проводилась [11, 12]. Причинами отказа большинства государств от вакцинации людей с использованием живых бруцеллёзных вакцин были полученные результаты сравнительных клинических испытаний безвредности, реактогенности и иммунологической эффективности препаратов бруцеллёзных вакцин на основе штаммов *B. abortus* 19-BA и *B. melitensis* Rev-1.

В СССР в 50-е гг., в период обширной эпизоотии бруцеллёза, вакцинопрофилактика у людей (вакцинация – с 1952 г., ревакцинация – с 1956 г.) сыграла значительную роль в снижении заболеваемости. К 1964 г. количество новых случаев заболеваний снизилось в шесть раз. В дальнейшем, несмотря на увеличение объёма прививок, заболеваемость людей не снижалась, вследствие чего объёмы вакцинации среди населения в ряде регионов были ограничены [11]. Большой вклад в исследование специфической профилактики бруцеллёза внесли сотрудники Ростовского-на-Дону противочумного института (Г.А. Баландин, И.И. Поляков, Н.П. Простетова, М.С. Дрожевкина, В.С. Уралёва и другие). На базе бруцеллёзного отдела института было организовано производство препарата «бруцеллин», широко применяемого в практике при постановке аллергической пробы Бюрне. Было показано, какой большой вред приносит ревакцинация, проводимая без предварительного серологического обследования. Сокращение объёмов иммунопрофилактики, особенно многократной ревакцинации, было продиктовано необходимостью уменьшения побочного действия вакцины. Результаты проведённых исследований впоследствии привели к существенным изменениям в инструкции по профилактике бруцеллёза у людей с помощью вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA [13].

В 90-е гг. экономические трудности в нашей стране привели к сокращению объёмов иммунопрофилактики бруцеллёза у людей в 6 – 7 раз. В среднем за год иммунизировали против бруцеллёза 1100 – 1300 человек. В период с 2003 по 2005 гг. вакцинацию контингентов риска проводили только в нескольких субъектах России (республика Калмыкия, Алтай, Бурятия; Ростовская, Оренбург-

ская и Иркутская области). В других неблагополучных по бруцеллёзу субъектах, таких как Ставропольский край, Республика Хакасия, Карачаево-Черкесская Республика, где отмечается высокий процент «профессионального» бруцеллёза, иммунизацию не проводили⁶.

В настоящее время вакцинация против бруцеллёза в Российской Федерации входит в календарь прививок по эпидемическим показаниям и проводится в соответствии с действующими нормативными документами при угрозе заражения бруцеллёзом МРС в очагах козье-овечьего типа⁷. О проведении специфической профилактики среди людей в очаге бруцеллёза МРС решение принимают специалисты территориальных учреждений Роспотребнадзора с учётом данных ветеринарной службы.

В соответствии с СПЗ.1.7.2613-10 «Профилактика бруцеллёза» у людей специфическая профилактика этого заболевания проводится в случае повышенного риска заражения наиболее патогенным для человека штаммом *B. melitensis*. Плановой вакцинации подвергаются лица, достигшие 18 лет, из групп профессионального риска, а также лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллёзом, по убою скота, больного бруцеллёзом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов, а также животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллёзу; работники бактериологических лабораторий, работающих с живыми культурами⁸. Вакцинацию постоянным и временным работникам, занятым в животноводстве, проводят по эпидемическим показаниям до тех пор, пока не перестанут регистрироваться в хозяйствах случаи бруцеллёза козье-овечьего вида среди животных (как мелкого, так и крупного рогатого скота), а персоналу предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства – пока не перестанут регистрироваться случаи бруцеллёза в хозяйствах, откуда поступает скот, сырьё и продукты животноводства. В районах, свободных от бруцеллёза козье-овечьего вида, иммунизация персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллёзу, вызванному *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, не проводится.

Тактика специфической профилактики бруцеллёза у людей осталась прежней. Однако за последние 30 лет среди заболевших увеличилась доля лиц, профессионально не связанных с животноводством (70% – владельцы скота, 30% – иной контингент) [14], а их плановая вакцинация по эпидпоказаниям действующей документацией не предусматривается.⁶

6 Желудков М.М. Бруцеллёз в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Желудков Михаил Михайлович. - Москва, 2009 – 52с.

7 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 3 февраля 2021 года).

8 Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 № 39 «Об утверждении СП 3.1.7.2613-10» (вместе с «СП 3.1.7.2613-10. Профилактика бруцеллёза. Санитарно-эпидемиологические правила»).

5 Вершилова П.А. Федер М.Л., Полякова А.М. Прививки людей против бруцеллёза живой вакциной // Вопросы инфекционной патологии и иммунологии: тр. АМН СССР. – Т. 2. – М., 1954. – С. 231.

В отечественной литературе приводятся критические данные в адрес применяемой у нас в стране вакцины для иммунизации людей. Высказывается мнение о невысокой иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинного препарата и возможных побочных эффектах и осложнениях, сопровождающих его применение⁹ [11, 15]. Описаны случаи формирования вакцинальной патергии у людей, привитых живой бруцеллезной вакциной с нарушением требований инструкции по применению препарата [11, 16]. Отмечено, что в связи с низкой иммуногенностью вакцины, приготовленной из вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA, и недостаточной длительностью поствакцинального иммунитета (до 6 мес.) при планировании иммунизации контингента риска важно учитывать сроки начала массовых животноводческих работ⁶.

Для иммунизации животных против бруцеллеза в Российской Федерации в настоящее время наиболее часто применяются вакцины на основе штаммов *B. abortus* 19, *B. abortus* 82, *B. abortus* 75/79-AB (производства ФКП «Щелковский биокомбинат», Россия) и вакцина против бруцеллеза овец и коз и инфекционного эпидидимита баранов из штамма *B. melitensis* Rev-1 (ООО «Агровет», Россия).

Живые аттенуированные вакцины для иммунизации животных достаточно широко применяют и за рубежом [17 – 19]. С этой целью используют в основном вакцины на основе S-штаммов *B. abortus* S 19, *B. melitensis* Rev-1 и R-форм бруцелл *B. abortus* RB-51 [20 – 22].

Долгое время для оздоровления от бруцеллеза крупного рогатого скота за рубежом, в том числе и в республике Казахстан [23], использовали вакцину из неагглютинирующего штамма *B. abortus* RB-51, производства США. Данный штамм был получен из патогенного штамма *B. abortus* 2803 путем серии пассажей на питательных средах с рифампицином [24]. Позднее в литературе появились данные, указывающие на опасность данной вакцины. Так, в 2017 – 2018 гг. в США в штатах Техас, Нью-Джерси и Пенсильвания были обнаружены случаи заболевания людей бруцеллезом, напрямую связанные с употреблением непастеризованного молока от коров, иммунизированных живой вакциной на основе штамма *B. abortus* RB-51 [25].

Последние десятилетия исследования многих ученых были посвящены созданию вакцин на основе очищенных поверхностных или внутриклеточных белков (пептидов) *Brucella* spp. [26, 27]. Иммунодоминантные белки *Brucella* spp., включая белки наружной мембраны (Omp16, Omp19, Omp25, Omp28, Omp31), рибосомный белок L7/L12, рассматриваются в качестве основы для создания субъединичных вакцин [27 – 30]. Анализ мировых разработок новых вакцин против бруцеллеза показал, что для создания наиболее эффективных препаратов в основном используют иммуногенные мембранные пептиды бруцелл Omp31 и Omp22, играющие также роль в вирулентности, и регуляторный железосодержащий белок Frp B [31].

Зарубежными исследователями разрабатываются

вакцины для иммунизации людей и животных на основе векторных (генно-инженерных) препаратов с использованием *Lactococcus lactis* и вируса гриппа. Изучена эффективность рекомбинантного *L. lactis*, секретирующего супероксиддисмутазу *B. abortus*, при введении отдельно или в комбинации с *L. lactis*, продуцирующим IL-12. При пероральной вакцинации мышей в различных вариациях выявлено наличие специфических антител, позволяющих защитить животное от заражения вирулентным штаммом *B. abortus* 2308 [32, 33]. Ученые работают над созданием кандидатных вакцин, состоящих из вирусов гриппа А подтипа H5N1 и H1N1, экспрессирующих рибосомный белок бруцеллы L7/L12 и Omp16. Данная вакцина рекомендована для вакцинации крупного рогатого скота. Кроме этого, ведутся исследования по созданию эффективного векторного препарата для вакцинации людей. Использован рекомбинантный вектор вируса гриппа (rIVV) подтипа H5N1, экспрессирующего аминокислоты белков внешней мембраны *Brucella* Omp 16 и 19, рибосомных L7/L12 и белков Cu/Zn-супероксиддисмутазы. Исследуя 18 комбинаций, моно-, би- и четырехвалентных вакцин, определили наиболее эффективную комбинацию [34 – 36].

Китайскими учеными предложена живая вакцина на основе мутантного штамма *B. melitensis* M5-90 man B (M5-90ΔmanB). Испытания препарата показали, что штамм индуцирует в эксперименте формирование выраженного и устойчивого иммунного ответа, не вызывает выработку агглютининов и защищает животных от заболевания бруцеллезом при инфицировании их высоко вирулентным штаммом *B. melitensis* 16 M [37].

Другими исследователями предложена живая аттенуированная вакцина на основе мутантного штамма *B. abortus* 2308 (2308ΔgntR), который индуцирует высокую степень защиты у животных [38].

Российские исследователи провели эксперименты по конструированию и применению инактивированной сплит-конъюгированной вакцины для вакцинации мелкого рогатого скота [39]. В ходе проведенных исследований установлена высокая иммуногенность данной вакцины в отношении коз, что позволяет эффективно использовать её в борьбе с бруцеллезом этого вида животных. С целью усиления иммуногенности для овец авторы рекомендуют применение иммунопротекторов, способных усиливать гуморальный иммунный ответ этих животных на введенный антиген испытываемой вакцины.

Также продолжаются исследования, направленные на совершенствование схем иммунизации животных, ранее разработанными вакцинами. Отработана возможность купирования бруцеллеза в острых очагах с применением вакцины из штамма *B. abortus* 82 [3]. Предложена схема вакцинации и ревакцинации крупного рогатого скота с использованием штаммов *B. abortus* 19 и 82 [40]. Доказана эффективность двухэтапного способа иммунизации крупного рогатого скота против бруцеллеза при оздоровлении индивидуальных хозяйств. Использование бруцеллезного R-антигена в реакции связывания комплемента позволяет легко дифференцировать больных от вакцинированных животных [41]. Показана целесообразность применения перед иммунизацией антибактериального препарата «Нитокс-200» в неблагоприятных по бруцел-

9 Цирельсон Л.Е. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза на фоне специфической вакцинации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Цирельсон Людмила Екимовна. – Алма-Ата, 1992 – 38 с.

лёзу стадах крупного рогатого скота, благодаря которому оздоровление животных происходит уже через четыре месяца [42]. Разработана концепция оптимизации использования слабоагглютиногенных штаммов *B. abortus* 75/79-AB и 82 для иммунизации северных оленей [43]. Повышена эффективность специфической профилактики бруцеллёза северных оленей за счёт определения оптимальных доз вакцины из штаммов *B. abortus* 19 и 82 [44]. Кроме этого разработана схема вакцинации и оздоровления от бруцеллёза неблагополучного стада верблюдов с использованием вакцинного штамма *B. abortus* 75/79-AB [45]. Исследователи составили алгоритм специфических мероприятий, обеспечивающих оптимальную защиту от бруцеллёза, куда входит применение инактивированного иммуногена, высокоагглютиногенного у молодняка крупного рогатого скота и низкоагглютиногенного у взрослых животных; проведение специфической противобруцеллёзной иммунизации не ранее чем через три месяца после иммунозначимых событий (противопаразитарная обработка, иммунизация от других инфекций и т. д.) [46].

Кроме того, российские и зарубежные авторы показали, что на эффективность вакцин влияет способ их введения в организм: внутрибрюшинная и подкожная вакцинация намного эффективнее для защиты от аэрозольной бруцеллёзной инфекции, чем интраназальная вакцинация [18]. Другие исследователи установили эффективность конъюнктивального метода вакцинации, наличие в слезистой оболочке конъюнктивы глаза развитой сети лимфатических сосудов и рецепторов мобилизует и активизирует функции мононуклеарно-фагоцитарной системы, антиген по слёзно-носовому каналу проникает в носовую полость (увеличивается площадь всасывания) [42, 47, 48].

Заключение.

Совершенствование специфической профилактики бруцеллёза является одной из важнейших задач как для здравоохранения, так и для ветеринарии, учитывая тот факт, что бруцеллёз является инфекцией, общей для че-

ловека и сельскохозяйственных животных. Бруцеллёзная инфекция наносит серьезный вред здоровью граждан, профессионально занятых в получении и переработке животноводческого сырья, а также имеющих в подсобных хозяйствах скот, заболеваемость бруцеллёзом сельскохозяйственных животных приводит к значительным экономическим потерям в животноводческих хозяйствах.

Несмотря на полувековую историю разработок вакцин против бруцеллёза и наличие перспективных научных исследований в последние десятилетия, коммерческих препаратов, полностью безопасных для иммунизации людей и животных, обладающих длительной эффективностью, до настоящего времени не создано. Существующая система несовершенна, вакцины имеют остаточную вирулентность и требуют доработок, что и определяет перспективность дальнейших разработок в этом направлении [49].

В то же время вакцинация, являющаяся основным фактором защиты от заражения бруцеллёзом животных, не может обеспечить полный контроль над инфекцией. Одной из главных задач поствакцинального мониторинга бруцеллёза и обеспечения эпизоотического и эпидемиологического благополучия касательно данной инфекции остаётся разработка средств и методов дифференциации вакцинированного от инфицированного. В связи с этим продолжения требуют работы российских учёных по усовершенствованию поствакцинальной диагностики бруцеллёза, а также эксперименты по разработке систем профилактических и оздоровительных мероприятий от бруцеллёза крупного и мелкого рогатого скота [50 – 54].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Хачатурова А.А., Скударева О.И., Логвиненко О.В. и др. Анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по бруцеллёзу в мире в 2019г. и прогноз на 2020г. В Российской Федерации // *Проблемы особо опасных инфекций*.- 2020.- №2. – С. 48-56. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-48-56
2. *Бруцеллез. Современное состояние проблемы* Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. – Ставрополь: ООО «Губерния», 2019. ISBN 978-5-6041215-6-6
3. Попова Т.Г., Новицкий А.А., Бронников В.С. Купирование бруцеллёза в острых очагах инфекции с применением химической вакцины // *Достижения науки и техники АПК*. – 2012. - № 11. – С. 55-57. eLIBRARY ID: 21336474

REFERENCES

1. Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Khachaturova A.A., Skudareva O.N., Logvinenko O.V., et al. Analysis of the Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis around the World in 2019 and the Forecast for the Russian Federation for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):48-56. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-48-56
2. *Brucellosis. Sovremennoe sostojanie problemy* Pod red. G.G. Onishhenko, A.N. Kulichenko. – Stavropol': ООО «Gubernija»; 2019. (In Russ.) ISBN 978-5-6041215-6-6
3. Popova T.G., Novickij A.A., Bronnikov V.S. Bronnikov. Relief of brucellosis foci acute using chemical vaccines. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2012;11:55-57. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21336474

4. Аракелян П.К., Бондарева О.В., Барабанова Е.Б., Димов С.К., Димова А.С. и др. Противозoonотическая и противоэпидемическая эффективность рациональных схем специфической профилактики и поствакцинальной диагностики мелкого рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК*. - 2013. - № 1. - С. 36-39. eLIBRARY ID: 21336493
5. Альбертян М.П., Искандаров М.И., Федоров А.И., Гулюкин М.И. Проблемы и перспективы специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота живыми вакцинами // *Ветеринария и кормление*. - 2014. - № 5. - С. 62-63. eLIBRARY ID: 22501654
6. Абуталип А., Матихан Н., Канатбаев С.Г., Туяшев Е.К., Семененко М.П. Иммунологический ответ телят, иммунизированных противобруцеллезными вакцинами в разной дозе и способами // *Ветеринария*. - 2017. - № 5-1 (47). - С. 19-29. eLIBRARY ID: 29273235
7. Жукова Н.В., Кривошеева И.М. Современные вакцины: характеристика и классификация // *Крымский терапевтический журнал*. - 2013. - №2. - С. 99-104. eLIBRARY ID: 21123470
8. Arenas-Gamboa A.M., Ficht T.A., Kahl-McDonagh M.M., Rice-Ficht A.C. Immunization with a single dose of a microencapsulated *Brucella melitensis* mutant enhances protection against wild-type challenge // *Infect. Immun.* - 2008. - Vol. 76. - P. 2448-2455. DOI: 10.1128/IAI.00767-07
9. Arenas-Gamboa A.M., Rice-Ficht A.C., Kahl-McDonagh M.M., Ficht T.A. Protective efficacy and safety of *Brucella melitensis* 16MΔmucR against intraperitoneal and aerosol challenge in BALB // *Infect. Immun.* - 2011. - Vol. 79. - P. 3653-3658. DOI: 10.1128/IAI.05330-11
10. Tabynov K., Yespembetov B., Matikhan N., Ryskeldinova S., Zinina N. et al. First evaluation of an influenza viral vector based *Brucella abortus* vaccine in sheep and goats: assessment of safety, immunogenicity and protective efficacy against *Brucella melitensis* infection // *Vet. Microbiol.* - 2016. - Vol. 197. - P. 15-20. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.001
11. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Кулаков Ю.К. Обзор проблем вакцинопрофилактики бруцеллеза // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2013. - №3 (70). - С. 77-81. eLIBRARY ID: 19107770
12. Smits H.L. Brucellosis in pastoral and confined livestock: prevention and vaccination // *Rev. Sci. Tech.* - 2013. - Vol. 32 (1). - P. 219-228. DOI: 10.20506/rst.32.1.2200.
13. Бруцеллёз // *Научные достижения. Имена. Даты. Новые горизонты*. 80-летию Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института посвящается. - Ростов-на-Дону: ООО "ЛПИ"; 2014. - С. 52-56.
14. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Скларов О.Д. Состояние специфической иммунопрофилактики бруцеллеза в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2011. - №1 (56). - С. 59-64. eLIBRARY ID: 15597440
15. Охупкина В.Ю., Дармов И.В., Шабалин Б.А. Иммунопрофилактика бруцеллеза у человека // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2007. - №3. - С. 51-55. eLIBRARY ID: 9560194
16. Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Чеснокова М.В., Вишняков В.А. и др. Расследование осложненных поствакцинальных реакций на бруцеллёз у людей в Республике Бурятия // *Инфекц. болезни*. - 2012. - Т. 10, №4. - С. 76-82. eLIBRARY ID: 18768005
4. Arakeljan P.K., Bondareva O.V., Barabanova E.B., Dimov S.K., Dimova A.S. et al. The anti-epizootic and anti-epidemic effectiveness of rational schemes of specific prevention and postvaccinal diagnostics of brucellosis in small horn animals. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2013;1:36-39. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21336493
5. Al'bertjan M.P., Iskandarov M.I., Fedorov A.I., Guljukin M.I. Problemy i perspektivy specificheskoy profilaktiki brucelljoza krupnogo rogatogo skota zhivymi vakcinami. *Veterinariya i kormlenie*. 2014;5:62-63. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22501654
6. Abutalip A., Matihan N., Kanatbaev S.G., Tujashev E.K., Semenenko M.P. Immunologicheskij otvet teljat, immunizirovanyh protivobrucelleznyimi vakcinami v raznoj doze i sposobami. *Veles*. 2017;5-1 (47):19-29. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29273235
7. Zhukova N.V., Krivosheeva I.M. Sovremennye vakciny: harakteristika i klassifikacija. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2013;2:99-104. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21123470
8. Arenas-Gamboa A.M., Ficht T.A., Kahl-McDonagh M.M., Rice-Ficht A.C. Immunization with a single dose of a microencapsulated *Brucella melitensis* mutant enhances protection against wild-type challenge. *Infect. Immun.* 2008;76:2448-2455. DOI: 10.1128/IAI.00767-07
9. Arenas-Gamboa AM, Rice-Ficht AC, Kahl-McDonagh MM, Ficht TA. Protective efficacy and safety of *Brucella melitensis* 16MΔmucR against intraperitoneal and aerosol challenge in BALB/c mice. *Infect Immun.* 2011 Sep;79(9):3653-8. DOI: 10.1128/IAI.05330-11
10. Tabynov K, Yespembetov B, Matikhan N, Ryskeldinova S, Zinina N, et al. First evaluation of an influenza viral vector based *Brucella abortus* vaccine in sheep and goats: Assessment of safety, immunogenicity and protective efficacy against *Brucella melitensis* infection. *Vet Microbiol.* 2016;197:15-20. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.001
11. Cirel'son L.E., Zheludkov M.M., Kulakov Ju.K. Overview of problems of vaccinal prevention of brucellosis. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2013;3(70):77-81. (In Russ.) eLIBRARY ID: 19107770
12. Smits HL. Brucellosis in pastoral and confined livestock: prevention and vaccination. *Rev Sci Tech*. 2013;32(1):219-28. DOI: 10.20506/rst.32.1.2200
13. Brucelljoz // *Nauchnye dostizheniya. Imena. Daty. Novye gorizonty*. 80-letiju Rostovskogo-na-Donu nauchno-issledovatel'skogoprotivochumnogoinstitutaposvjashhaetsja. - Rostov-na-Donu.: ООО "LPI"; 2014. - S.52-56. (In Russ.)
14. Cirel'son L.E., Zheludkov M.M., Skljarov O.D. Condition specific immunoprophylaxis of brucellosis in Russia. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2011;1(56):59-64. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15597440
15. Ohapkina V.Ju. Darmov I.V., Shabalin B.A. Immunoprophylaxis of human brucellosis. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2007;3:51-55. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9560194
16. Mihajlov L.M., Kalinovskij A.I., Barannikova N.L., Chesnokova M.V., Vishnjakov V.A. et al. Investigation of complicated post-vaccinal reactions on brucellosis in the population of the Buryat Republic. *Infekc. bolezni*. 2012;10(4):76-82. eLIBRARY ID: 18768005

17. Corbel M.J. *Brucellosis in Humans and Animals*. – WHO Press: World Health Organization. – Switzerland; 2006. ISBN: 9241547138
18. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Samantha S., Denise N.B. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism *Brucella* vaccines and vaccine candidates // *BMC Bioinformatics*. –2013. –Vol. 14. – S3. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3
19. Silva A.P., Macêdo A.A., Silva T.M., Ximenes L.C., Brandão H.M. et al. Protection provided by an encapsulated live attenuated Δ abcBA strain of *Brucella ovis* against experimental challenge in a murine model // *Clin. Vaccine Immunol.* –2015. –Vol. 22. –P. 789–797. DOI: 10.1128/CVI.00191-15.
20. Avila-Calderón E.D., Lopez-Merino A., Sriranganathan N., M. Boyle S., Contreras-Rodríguez A. A history of the development of *Brucella* vaccines // *Biomed. Res. Int.* –2013. – e743509. DOI: 10.1155/2013/743509.
21. Lalsiamthara J., Lee J.H. Development and trial of vaccines against *Brucella* // *Journal of Veterinary Science*. – 2017. – Vol. 18(S1). – P. 281–290. DOI: 10.4142/jvs.2017.18.S1.281.
22. Hou H., Liu X., Peng Q. The advances in brucellosis vaccines // *Vaccine*. – 2019. – Vol. 37(30). –P.3981–3988. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.084
23. Власенко В.С., Новикова Н.Н., Янченко Т.А., Кожаметова А.А., Имерякова С.А. Изучение иммунобиологических свойств вакцины *B. abortus* RB-51 в эксперименте на морских свинках // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2019. – № 2 (34). – С. 84–89. eLIBRARY ID: 39134597
24. Мустафин М.К., Мустафин Б.М., Давкенова А.А. Серологический ответ взрослого крупного рогатого скота после вакцинации штаммом 82 *Brucella abortus* и RB51 // *Достижения науки и образования*. – 2019. – №2 (43). – С.72–74. eLIBRARY ID: 37008907
25. Пономаренко Д.Г., Ежлова Е.Б., Русанова Д.В., Хачатурова А.А., Пакскина Н.Д. и др. Анализ эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по бруцеллёзу в Российской Федерации в 2018г. и прогноз на 2019г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2019. –№2.–С. 14–21. DO: 10.21055/0370-1069-2019-2-14-21
26. Bhattacharjee A.K., Izadjoo M.J., Zollinger W.D., Nikolich M.P., Hoover D.L. Comparison of protective efficacy of subcutaneous versus intranasal immunization of mice with a *Brucella melitensis* lipopolysaccharide subunit vaccine // *Infect. Immun.* –2006. –Vol. 74. –P. 5820–5825. DOI: 10.1128/IAI.00331-06.
27. Olsen S.C. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination // *Rev. Sci. Tech.* –2013. –Vol. 32. –P. 207–217. DOI: 10.20506/rst.32.1.2201
28. Ivanov A.V., Salmakov K.M., Olsen S.C., Plumb G.E. A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation // *Anim. Health Res. Rev.* –2011. –Vol. 12. –P. 113–121. DOI: 10.1017/S1466252311000028
29. Clausse M., Diaz A.G., Ghersi G., Zylberman V., Cassataro J., et al. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection // *Vaccine*. – 2013 (Dec). –Vol.31 (51). – P. 6129–6135. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.041.
17. Corbel M.J. *Brucellosis in Humans and Animals*. WHO Press: World Health Organization. Switzerland; 2006. ISBN: 9241547138
18. Todd TE, Tibi O, Lin Y, Sayers S, Bronner DN, et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism *Brucella* vaccines and vaccine candidates. *BMC Bioinformatics*. 2013;14 Suppl 6(Suppl 6):S3. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3
19. Silva AP, Macêdo AA, Silva TM, Ximenes LC, Brandão HM, et al. Protection Provided by an Encapsulated Live Attenuated Δ abcBA Strain of *Brucella ovis* against Experimental Challenge in a Murine Model. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(7):789-97. DOI: 10.1128/CVI.00191-15
20. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodríguez A. A history of the development of *Brucella* vaccines. *Biomed Res Int*. 2013;2013:743509. DOI: 10.1155/2013/743509
21. Lalsiamthara J, Lee JH. Development and trial of vaccines against *Brucella*. *J Vet Sci*. 2017;18(S1):281-290. DOI: 10.4142/jvs.2017.18.S1.281
22. Hou H, Liu X, Peng Q. The advances in brucellosis vaccines. *Vaccine*. 2019;37(30):3981-3988. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.084
23. Vlasenko V.S., Novikova N.N., Janchenko T.A., Kozhahmetova A.A., Imerjakova S.A. Studying the immunobiological properties of the vaccine *B. abortus* RB-51 in an experiment on guinea pigs. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019;2(34):84-89. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39134597
24. Mustafin M.K., Mustafin B.M., Davkenova A.A. Serologicheskij otvet vzroslogo krupnogo rogatogo skota posle vakcinacii shtammom 82 *Brucella abortus* i RB51. *Dostizhenija nauki i obrazovanija*. 2019;2(43):72-74. (In Russ.) eLIBRARY ID: 37008907
25. Ponomarenko D.G., Ezhlova E.B., Rusanova D.V., Khachaturova A.A., Pakskina N.D. i dr. Analysis of Epizootiological-Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2018 and Forecast for 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):14-21. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-14-21
26. Bhattacharjee AK, Izadjoo MJ, Zollinger WD, Nikolich MP, Hoover DL. Comparison of protective efficacy of subcutaneous versus intranasal immunization of mice with a *Brucella melitensis* lipopolysaccharide subunit vaccine. *Infect Immun*. 2006;74(10):5820-5. DOI: 10.1128/IAI.00331-06
27. Olsen SC. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. *Rev Sci Tech*. 2013;32(1):207-17. DOI: 10.20506/rst.32.1.2201
28. Ivanov AV, Salmakov KM, Olsen SC, Plumb GE. A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation. *Anim Health Res Rev*. 2011;12(1):113-21. DOI: 10.1017/S1466252311000028.
29. Clausse M, Diaz AG, Ghersi G, Zylberman V, Cassataro J, et al. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection. *Vaccine*. 2013;31(51):6129-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.041

30. Golshani M., Rafati S., Dashti A., Gholami E., Siadat S.D. et al. Vaccination with recombinant L7/L12-truncated Omp31 protein induces protection against Brucella infection in BALB/c mice // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 287–292. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.009.
31. Дятлов И.А. Средства специфической профилактики опасных бактериальных инфекций и разработка новых вакцин // *Бактериология.* – 2019. – Т. 4, №1. – С. 5-7. eLIBRARY ID: 41143663
32. Saez D., Fernandez P., Rivera A., Andrews E., Oñate A. Oral immunization of mice with recombinant Lactococcus lactis expressing Cu, Zn superoxide dismutase of Brucella abortus triggers protective immunity // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1283–1290. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.088.
33. Rezaei M., Rabbani Khorasgani M., Zarkesh Esfahani S.H., Emamzadeh R., Abtahi H. Production of Brucella melitensis Omp16 protein fused to the human interleukin 2 in Lactococcus lactis MG1363 toward developing a Lactococcus-based vaccine against brucellosis // *Can. J. Microbiol.* – 2020. – Vol. 66, №1. – P. 39-45. DOI: 10.1139/cjm-2019-0261.
34. Tabynov K., Kydyrbayev Z., Ryskeldinova S., Yespembetov B., Zinina N., et al. Novel influenza virus vectors expressing Brucella L7/L12 or Omp16 proteins in cattle induced a strong T-cell immune response, as well as high protectiveness against B. abortus infection // *Vaccine.* – 2014. – Vol. 32(18). – P. 2034–2041. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.058.
35. Bugybayeva D., Ryskeldinova S., Zinina N., Sarmyikova M., Assanzhanova N., et al. Development of Human Vectored Brucellosis Vaccine Formulation: Assessment of Safety and Protectiveness of Influenza Viral Vectors Expressing Brucella Immunodominant Proteins in Mice and Guinea Pigs // *Bio Med. Research International.* – 2020. – P. 1-11. DOI: 10.1155/2020/1438928
36. Bugybayeva D., Kydyrbayev Z., Zinina N., Assanzhanova N., Yespembetov B., et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model // *Infect. Dis. Poverty.* – 2021. – Vol. 10. – P. 13. DOI: 10.1186/s40249-021-00801-y.
37. Zhang J., Yin S., Yi D., Zhang H., Li Z. et al. The Brucella melitensis M5-90ΔmanB live vaccine candidate is safer than M5-90 and confers protection against wild-type challenge in BALB/c mice // *J. Microb. Pathog.* – 2017. – Vol. 112. – P. 148-155. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.016.
38. Li Z.Q., Zhang J.L., Xi L., Yang G.L., Wang S.L. et al. Deletion of the transcriptional regulator GntR down regulated the expression of genes related to virulence and conferred protection against wild-type Brucella challenge in BALB/c mice // *Mol. Immunol.* – 2017. – Vol. 92. – P.99-105. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.011.
39. Веселовский С.Ю., Агольцов В.А., Попова О.М. Экспериментальное применение сплит-конъюгированной вакцины против бруцеллеза животных на мелком рогатом скоте // *Аграрный научный журнал.* – 2018. – №10. – С. 8-11. DOI: 10.28983/asj.v0i10.600
40. Нурлыгаянова Г.А. Многолетняя динамика заболеваемости и специфическая иммунопрофилактика бруцеллеза крупного рогатого скота в Карачаево-Черкесской республике // *Ветеринарная патология.* – 2013. – № 2 (44). – С. 97-100. eLIBRARY ID: 19409175
30. Golshani M., Rafati S., Dashti A., Gholami E., Siadat SD, et al. Vaccination with recombinant L7/L12-truncated Omp31 protein induces protection against Brucella infection in BALB/c mice. *Mol Immunol.* 2015;65(2):287-92. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.009.
31. Djatlov I.A. Sredstva specificheskoy profilaktiki opasnykh bakterial'nykh infekcij i razrabotka novyh vakcin // *Bakteriologija.* – 2019. – Т. 4, №1. – С. 5-7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41143663
32. Sáez D, Fernández P, Rivera A, Andrews E, Oñate A. Oral immunization of mice with recombinant Lactococcus lactis expressing Cu,Zn superoxide dismutase of Brucella abortus triggers protective immunity. *Vaccine.* 2012;30(7):1283-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.088
33. Rezaei M, Rabbani Khorasgani M, Zarkesh Esfahani SH, Emamzadeh R, Abtahi H. Production of Brucella melitensis Omp16 protein fused to the human interleukin 2 in Lactococcus lactis MG1363 toward developing a Lactococcus-based vaccine against brucellosis. *Can J Microbiol.* 2020;66(1):39-45. DOI: 10.1139/cjm-2019-0261
34. Tabynov K, Kydyrbayev Z, Ryskeldinova S, Yespembetov B, Zinina N, et al. Novel influenza virus vectors expressing Brucella L7/L12 or Omp16 proteins in cattle induced a strong T-cell immune response, as well as high protectiveness against B. abortus infection. *Vaccine.* 2014;32(18):2034-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.058
35. Bugybayeva D, Ryskeldinova S, Zinina N, Sarmyikova M, Assanzhanova N, et al. Development of Human Vectored Brucellosis Vaccine Formulation: Assessment of Safety and Protectiveness of Influenza Viral Vectors Expressing Brucella Immunodominant Proteins in Mice and Guinea Pigs. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1438928. DOI: 10.1155/2020/1438928
36. Bugybayeva D, Kydyrbayev Z, Zinina N, Assanzhanova N, Yespembetov B, et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):13. DOI: 10.1186/s40249-021-00801-y
37. Zhang J, Yin S, Yi D, Zhang H, Li Z, et al. The Brucella melitensis M5-90ΔmanB live vaccine candidate is safer than M5-90 and confers protection against wild-type challenge in BALB/c mice. *Microb Pathog.* 2017;112:148-155. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.016.
38. Li ZQ, Zhang JL, Xi L, Yang GL, Wang SL, et al. Deletion of the transcriptional regulator GntR down regulated the expression of Genes Related to Virulence and Conferred Protection against Wild-Type Brucella Challenge in BALB/c Mice. *Mol Immunol.* 2017;92:99-105. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.011.
39. Veselovskij S.Ju., Agol'cov V.A., Popova O.M. Experimental application of a split-conjugated vaccine against animal brucellosis in small cattle. *Agrarnyj nauchnyj zhurnal.* 2018;10:8-11. (In Russ.) DOI: 10.28983/asj.v0i10.600
40. Nurlygajanova G.A. Mnogoletnjaja dinamika zaboлеваemosti i specificheskaja immunoprofilaktika brucelljoza krupnogo rogatogo skota v Karachaevo-Cherkesskoj respublike. *Veterinarnaja patologija.* 2013;2(44):97-100. (In Russ.) eLIBRARY ID: 19409175

41. Косарев М.А., Фомин А.М., Сафина Г.М., Григорьева С.А., Тухватуллина Л.А. Способ оздоровления от бруцеллёза крупного рогатого скота // *Эффективное животноводство*. – 2019. – № 4 (152). – С. 31-33. eLIBRARY ID: 39323594
42. Янченко Т.А., Новикова Н.Н., Кожанметова А.А. Изучение эффективности схем применения противобруцеллезной вакцины конъюнктивальным методом // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2019. – № 3 (35). – С. 87-93. eLIBRARY ID: 41284527
43. Винокуров Н.В., Лайшев К.А., Слепцов Е.С., Евграфов Г.Г. Реактогенные свойства и иммунологическая реактивность слабоагглютинирующих вакцин из штаммов B.abortus 75/79-AB и 82 для северных оленей // *Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета*. – 2014. – № 36. – С. 79-81. eLIBRARY ID: 24832541
44. Лайшев К.А., Забродин В.А., Прокудин А.В., Винокуров Н.В., Слепцов Е.С. Проблемы профилактики бруцеллёза северных оленей и пути их решения // *Генетика и разведение животных*. – 2018. – № 1. – С. 37-45. DOI: 10.31043/2410-2733-2018-1-37-45
45. Захаркина Н.И., Воробьев Д.В., Воробьев В.И., Евтеев Ю.В., Пучков М.Ю. и др. Изучение функционального состояния и разработка методики противобруцеллезной иммунизации и поствакцинальной диагностики верблюдов в Астраханской области // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 3-1. – С. 86-88. eLIBRARY ID: 21291811
46. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Sayers S., Bronner D. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism Brucella vaccines and vaccine candidates // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 6. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3.
47. Турдиев Ш.А., Мухиддинов А.Р. Эпизоотологический мониторинг и методы специфической профилактики бруцеллёза мелкого рогатого скота // *Kishovarz*. – 2010. – № 3. – С. 32-33. eLIBRARY ID: 15553873
48. Аракелян П.К., Димов С.К. Эпидемиологические аспекты оптимизации противобруцеллезных мероприятий у животных в современных условиях // *Национальные приоритеты России*. – 2014. – № 3 (13). – С. 89-92. eLIBRARY ID: 28418163
49. Касина И.В., Алексеева С.А., Немировская Т.И. Перспективы совершенствования экспертизы качества вакцины бруцеллезной живой по показателю "Специфическая активность" // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 126-135. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-126-135
50. Дегтяренко Л.В., Карлова М.Ю., Каликин И.Н. Диагностическая эффективность R-бруцеллезных антигенов при бруцеллезе крупного рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК*. – 2011. – № 9. – С. 57-61. eLIBRARY ID: 16911155
51. Салмаков К.М., Фомин А.М., Иванов А.В., Чернов А.Н., Сафина Г.М., и др. Усовершенствованная система специфической профилактики и ликвидации бруцеллёза крупного рогатого скота с применением живых вакцин из штаммов слабоагглютиногенного B. abortus 82 и инагглютиногенного B. abortus R-1096 // *Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2012. – Т. 211. – С. 130-134. eLIBRARY ID: 17914623
41. Kosarev M.A., Fomin A.M., Safina G.M., Grigor'eva S.A., Tuhvatullina L.A. Sposob ozdorovleniya ot brucelljoza krupnogo rogatogo skota. *Jefferktivnoe zhivotnovodstvo*. 2019;4(152):31-33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39323594
42. Janchenko T.A., Novikova N.N., Kozhahmetova A.A. Research on the efficiency of schemes of antibrucella vaccine treatment by means of conjunctival method. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019;3(35):87-93. (In Russ.) eLIBRARY ID: 41284527
43. Vinokurov N.V., Lajshev K.A., Slepcev E.S., Evgrafov G.G. reactogenicity properties and immunological reactivity slaboagglutinogennyh strains of vaccines and B.abortus 75/79-AB 82 reindeer. *Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2014;36:79-81. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24832541
44. Lajshev K.A., Zabrodin V.A., Prokudin A.V., Vinokurov N.V., Slepcev E.S. Problems of prevention of brucellosis of reindeer and ways of their solution. *Genetika i razvedenie zhivotnyh*. 2018;1:37-45. (In Russ.) DOI: 10.31043/2410-2733-2018-1-37-45
45. Zaharkina N.I., Vorob'ev D.V., Vorob'ev V.I., Evteev Ju.V., Puchkov M.Ju. et al. Studying of the functional state and development of the technique of protivobrutsellezny immunization and postvaksinalnoy diagnostiki of camelsin the Astrakhan region. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;3-1:86-88. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21291811
46. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Sayers S., Bronner D. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism Brucella vaccines and vaccine candidates. *BMC Bioinformatics*. 2013;14(6). DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3.
47. Turdiev Sh.A., Muhiddinov A.R. Jepizootologicheskij monitoring i metody specificheskoy profilaktiki brucelljoza melkogo rogatogo skota. *Kishovarz*. 2010;3:32-33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15553873
48. Arakeljan P.K., Dimov S.K. Epidemiological aspects of optimization of antibrucellar measures in animals in modern conditions. *Nacional'nye prioritety Rossii*. 2014;3(13):89-92. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28418163
49. Kasina I.V., Alekseeva S.A., Nemirovskaya T.I. Prospects for Improving Quality Evaluation of the Live Brucellosis Vaccine in Terms of Specific Activity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):126-135. (In Russ.) DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-126-135
50. Degtjarenko L.V., Karlova M.Ju., Kalikin I.N. Diagnostic efficiency of r-brucellosis antigens at brucellosis in cattle. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2011;9:57-61. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18941246
51. Salmakov K.M., Fomin A.M., Ivanov A.V., Chernov A.N., Safina G.M., et al. Developed system of specific prophylaxis and cattle brucellosis elimination using live vaccines from strains mild-agglutininogenic B.abortus 82 and inagglutininogenic B. abortus R1096. *Uchjonye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je. Baumana*. 2012;211:130-134. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17914623

52. Аракелян П.К., Разницына Г.В., Янченко Т.А., Манакова О.О., Димов С.К. и др. Роль R-антигенов в дифференциальной поствакцинальной диагностике бруцеллёза крупного рогатого скота, иммунизированного живыми слабоагглютиногенными вакцинами // *Достижение науки и техники АПК*. – 2015. – Т.29, №4. – С. 63-66. eLIBRARY ID: 23374019
53. Сатори И., Новицкий А.А., Муминов А., Саторов Г.М., Раджабалии М., Кашкулаев М.Ш. Специфическая профилактика бруцеллёза мелкого рогатого скота с применением полной и малой доз вакцины из штамма REV-1 // *Доклады Таджикской академии сельскохозяйственных наук*. – 2016. – № 4 (50). – С. 34-37. eLIBRARY ID: 29331670
54. Гордиенко Л.Н., Куликова Е.В., Новиков А.Н. Сравнительная оценка способов оздоровления крупного рогатого скота от бруцеллёза // *Приоритетные направления развития образования и науки: Сб. матер. II Международ. науч.-практ. конф.* – 2017. – С. 89-92. eLIBRARY ID: 29806931
52. Arakeljan P.K., Raznicyna G.V., Janchenko T.A., Manakova O.O., Dimov S.K. et al. Role of r-antigens in postvaccinal differential diagnostics of brucellosis of cattle immunized with live weak agglutinogenic vaccines. *Dostizhenie nauki i tehniki APK*. 2015;29(4):63-66. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23374019
53. Sattori I., Novickij A.A., Muminov A., Sattorov G.M., Radzhabalii M., Kashkulaev M.Sh. Special prophylaxis of brucellosis of small cattle with the use of complete and small doses of vaccine from strain REV-1. *Doklady Tadjikskoj akademii sel'skhozjajstvennyh nauk*. 2016;4(50);34-37. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29331670
54. Gordienko L.N., Kulikova E.V., Novikov A.N. Sravnitel'naja ocenka sposobov ozdorovlenija krupnogo rogatogo skota ot brucelljoza. *Prioritetnye napravlenija razvitija obrazovanija i nauki: Sb. mater. II Mezhdunarod. nauch.-prakt. konf.* – 2017. – S. 89-92. I (In Russ.) eLIBRARY ID: 29806931

Информация об авторах

Коршенко Виктория Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7126-4327. E-mail: korshenko_va@antiplague.ru

Щипелева Ирина Александровна, к.б.н., вед. науч. сотр., исполняющий обязанности начальника научного отдела, ученый секретарь, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6263-8155. E-mail: shipeleva.irina@yandex.ru

Кретенчук Оксана Фёдоровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru

Марковская Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5360-951X. E-mail: plague@aanet.ru

Вклад авторов:

Коршенко Виктория Александровна – поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи;

Щипелева Ирина Александровна – концепция, написание и редактирование текста;

Кретенчук Оксана Фёдоровна – обработка и редактирование текста;

Марковская Елена Ивановна – обработка и редактирование текста.

Ответственность за финальную версию статьи несут все соавторы.

Получено / Recieved: 02.07.2021

Принято к печати / Accepted: 19.08.2021

Information about the authors

Victoria A. Korshenko, Cand. Sci.(Bio.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7126-4327. E-mail: korshenko_va@antiplague.ru

Irina A. Shchipeleva, Cand. Sci.(Bio.), leading researcher, acting head of the academic Department, academic Secretary, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 000-0001-6263-8155. E-mail: shipeleva.irina@yandex.ru

Oksana F. Kretenchuk, Cand. Sci.(Bio.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru

Elena I. Markovskaya, Cand. Sci.(Med.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5360-951X. E-mail: plague@aanet.ru

Authors' contribution:

Victoria A. Korshenko – search for literary sources, analysis of the material, writing an article;

Irina A. Shchipeleva – concept, writing and editing text;

Oksana F. Kretenchuk – text processing and editing;

Elena I. Markovskaya – text processing and editing.

All coauthors are responsible for the final version of the article.

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.3:616.63:579+616.61-002.3

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-22-31

Бессимптомная бактериурия и пиелонефрит при беременности

Ю.Л. Набока¹, А.Н. Рымашевский¹, О.М. Коган², И.А. Гудима¹, Н.В. Воробьева¹, А.К. Алькина¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовская Клиническая Больница Южного Окружного Медицинского Центра ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия

К наиболее распространённой экстрагенитальной патологии во время беременности относят инфекции мочевых путей (ИМП) различной локализации, которые при отсутствии лечения могут приводить в некоторых случаях к развитию акушерской, урологической и перинатальной патологий. Предрасполагающими факторами к манифестации ИМП могут являться повышенный прогестерон, замедленная перистальтика, застой мочи в мочеточниках, рост матки, смещение мочевого пузыря и увеличение объема остаточной мочи. Во время беременности бессимптомная бактериурия (ББ) может повышать риск развития пиелонефрита и последующих осложнений со стороны матери и плода. Беременные должны проходить обследование на ББ минимум один раз в начале беременности (после 14 недель). В 70 – 95% эпизодов ИМП у беременных, *E.coli* является доминирующим уропатогеном. Основным методом лечения ББ и гестационного пиелонефрита (ГП) у беременных является антибиотикотерапия (АБТ), которая в большинстве случаев назначается эмпирически. В настоящее время отсутствует консенсус как в отношении выбора антимикробного препарата (АМП), так и продолжительности лечения при ИМП у беременных. При отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии при обструктивном пиелонефрите у беременных необходимо своевременно решать вопрос о дендрировании верхних мочевых путей (ВМП).

Ключевые слова: беременные, инфекции мочевых путей, бессимптомная бактериурия, пиелонефрит, антибиотикотерапия, *E.coli*

Для цитирования: Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Коган О.М., Гудима И.А., Воробьева Н.В., Алькина А.К. Бессимптомная бактериурия и пиелонефрит при беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-22-31

Контактное лицо: Юлия Лазаревна Набока, nagu22@mail.ru

Asymptomatic bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy

Y.L. Naboka¹, A.N. Rymashevsky¹, O.M. Kogan², I.A. Gudima¹, N.V. Vorobyeva¹, A.K. Alkina¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Clinical Hospital of the Southern District Medical Center, Rostov-on-Don, Russia

The most common extragenital pathology during pregnancy is urinary tract infection (UTI) of various localization. In some cases, untreated UTI can contribute to the development of obstetric, urological, and perinatal pathologies. Factors predisposing to the UTI manifestation may include increased progesterone, delayed peristalsis, urine retention in the ureters, uterine growth, bladder displacement, and increased residual urine volume. Asymptomatic bacteriuria (ASB) during pregnancy can increase the risk of pyelonephritis and subsequent maternal and fetal complications. Pregnant women should be screened for ASB at least once at the beginning of pregnancy (after 14 weeks). *E.coli* is the dominant uropathogen in 70 – 95% of UTI cases in pregnant women. The main treatment for ASB and pyelonephritis in pregnancy (PiP) is antibiotic therapy (ABT), which is prescribed empirically in most cases. There is currently no consensus on the choice of ABT and the duration of treatment for UTI in pregnant women. In the case of ineffective drug therapy of PiP, it is necessary to raise the issue of the upper urinary tract drainage promptly.

Keywords: pregnancy, urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, pyelonephritis, antibiotic therapy, *E.coli*

For citation: Naboka Y.L., Rymashevsky A.N., Kogan O.M., Gudima I.A., Vorobyeva N.V., Alkina A.K. Asymptomatic bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-22-31.

Corresponding authors: Yulia L. Naboka, nagu22@mail.ru

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) – основная составляющая экстрагенитальной инфекционной патологии в акушерской практике [1]. Данное понятие охватывает круг заболеваний, сопровождающихся бактериурией свыше 10 000 колоний микроорганизмов в 1 мл мочи и / или микробной инвазией с развитием инфекционного процесса в каком-либо отделе мочевой системы от наружного отверстия уретры до коркового слоя почек [2].

В структуре инфекций нижних отделов мочевых путей острый цистит составляет от 20 до 40% случаев и регистрируется у 1 – 2% беременных [3]. Распространённость бессимптомной бактериурии (ББ) среди беременных представлена в широком диапазоне и составляет 2 – 15% всех беременных (в среднем 7 – 8%) [4]. У 11 – 40% беременных с ББ развивается гестационный пиелонефрит (ГП), частота которого среди беременных молодого возраста достигает 15 – 33,8%, из них у 10 – 30% отмечаются рецидивы. Острый пиелонефрит может возникнуть на любом сроке беременности, чаще во 2-м или в начале 3-го триместра (22 – 28 недель) [5, 6].

Материалы и методы

Первоначально был проведен поиск публикаций базы данных Scopus с 1961 г. по 2021 г. с помощью ключевых слов и логического оператора SQL – «asymptomatic bacteriuria» and «pregnancy». Затем выполнен дополнительный поиск релевантных научных работ на информационных платформах PubMed Database, Web of Science Core Collection, eLIBRARY, The Cochrane Database, The Lancet с расширением набора ключевых слов «UTI», «pyelonephritis», «uncomplicated UTI», «complicated UTI». В итоге в данный обзор включено 55 литературных источников (отечественные и зарубежные систематические обзоры, мета-анализы, оригинальные исследования), в которых описаны различные аспекты проблемы ББ и гестационного пиелонефрита у беременных.

Классификация

Классификация ИМП во время беременности в общих позициях соответствует таковой вне беременности. ИМП классифицируют по локализации: инфекции нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит), инфекции верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), ББ; по происхождению – внебольничные и внутригоспитальные; по течению – неосложненные и осложненные [7, 8, 9].

О неосложненном течении инфекции свидетельствует отсутствие каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря вследствие функциональных и структурных изменений в почках или мочевыводящих путях. Осложненные инфекции возникают у пациентов с obstructивными уропатиями, а также на фоне инвазивных методов обследования и лечения сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия и др.) [10].

ИМП во время беременности – это чаще осложнённая инфекция (поскольку могут быть элементы obstructивной уропатии, такие как камни мочеточника, его стеноз, нейрогенный мочевой пузырь и иммуносупрессивного

состояния), которая может сохраняться на протяжении всей беременности. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выборе адекватной тактики лечения. В большинстве случаев дилатацию мочеточников во время беременности следует рассматривать как функциональное, приспособительное состояние.

Этиология

Спектр возбудителей неосложнённых и осложнённых инфекций верхних и нижних мочевых путей во многом сходен: в 70 – 95% случаев это уропатогенная *E.coli*, а также *P.mirabilis*, *Klebsiella spp.* и др. энтеробактерии, а также *S.saprophyticus* (5 – 10%). Осложнённые ИМП, в том числе у беременных, вызваны более широким спектром микроорганизмов, чем неосложненные, с доминированием представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E.coli*. В этиологической структуре повышается удельный вес грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas spp.* и др.) и грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) [11, 12, 13]. Возбудителями ИМП у беременных также могут являться представители симбиотной микробиоты, колонизирующей периуретральную и перианальную области, преддверие влагалища, кишечник и т.д.

Патогенез. Предрасполагающие факторы

Одной из старых аксиом патогенеза ИМП является восходящий путь инфицирования органов мочевой системы, который ряд авторов считает ведущим, возможен гематогенный путь попадания патогенов в почки и мочевые пути [1, 5].

Однако существует и другая точка зрения, свидетельствующая о том, что микроорганизмы, находящиеся в моче и мочевом пузыре в норме, могут являться инициаторами воспалительного процесса [14]. Логичен и возможен эндогенный путь инфицирования мочевых путей с транслокацией микроорганизмов из иных биотопов, в частности, из кишечника [15, 16].

Во время беременности мочевые пути претерпевают интенсивные физиологические и анатомические изменения, что в последующем может являться предрасполагающими факторами развития ИМП. В частности, увеличивается длина почек (примерно на 1 см) и их объём (до 30%), а также скорость клубочковой фильтрации (примерно на 30 – 50%). Умеренный гидроуретеронефроз может наблюдаться уже на ранних сроках беременности. Эта дилатация носит функциональный характер. Во время беременности мочевой пузырь по мере увеличения матки постепенно смещается вверх и вперёд, происходит увеличение его ёмкости, возможен застой мочи [7, 13]. Физиологическое увеличение объёма плазмы во время беременности снижает концентрацию мочи до 70%, поэтому в последующем может развиваться глюкозурия, которая способствует росту и размножению бактерий в моче [15].

Выявлена роль уретровлагинального рефлюкса в развитии сочетанной мочеполовой патологии. Установлено, что воспаление мочевыделительного и полового трактов редко протекает изолированно, чаще в инфекционный процесс вовлекаются обе системы. По аналогии с принципами сообщающихся сосудов при выявлении инфицирования одной из этих систем необходимо проводить

перекрестный скрининг-контроль состояния мочевыделительного или полового трактов [3]. Кроме того, сопутствующие гинекологические заболевания преимущественно инфекционного генеза, заболевания почек и мочеполовых путей, ранее перенесённые эпизоды ИМП также являются факторами риска, predisposing к развитию инфекции.

Бессимптомная бактериурия

В настоящее время дефиниция «бессимптомная бактериурия», на наш взгляд, устарела в контексте новых данных, полученных по микробиому и микробиоте мочи. Моча нестерильна. Существующая десятилетиями парадигма о стерильности мочи опровергнута [17]. Причём микробиом мочи здоровых женщин уникален и содержит большое количество родов и видов микроорганизмов [18]. Являются ли беременные исключением? Логично напрашивается ответ, что нет. Однако на сегодняшний день отсутствуют исследования по микробиому мочи беременных. Меняется ли микробиом и / или микробиота мочи в различные периоды гестации у условно здоровых беременных и беременных с какой-либо патологией? Пока ответов на эти вопросы нет. Поэтому установление диагноза «ББ» основано не только на старой парадигме стерильности мочи, но и на её рутинном бактериологическом исследовании, которое позволяет выявить лишь узкий спектр уропатогенов. В связи с этим вопрос о ББ у беременных является неизученным и во многих позициях запутанным. В какие сроки беременности проводить бактериологическое исследование мочи, если учесть, что в подавляющем большинстве случаев мы не знаем исходного статуса микробиоты мочи конкретной женщины до беременности? В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов и Российского общества урологов не регламентируются конкретные сроки обследования беременных на ББ. Однако, согласно приказу МЗРФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (2012) всем беременным рекомендоваться однократно (после 14 недель) проводить посев средней порции мочи для исключения ББ (наличие колоний бактерий более 10^5 в 1 мл средней порции мочи (определение культуральным методом без клинических симптомов))¹. В клинических рекомендациях Европейской Ассоциации урологов (EAU) ББ у беременных диагностируется при отсутствии симптомов ИМП, если в двух последовательных пробах мочи при самостоятельном мочеиспускании обнаруживаются идентичные микроорганизмы в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл [9].

Чем же руководствоваться на практике? Если приказом от 2012 г., то достаточно однократного бактериологического исследования мочи, но с выделением микроорганизмов $> 10^5$ КОЕ/мл, если рекомендациями EAU, то необходимо двукратное исследование мочи. Если уровень бактериурии 10^4 КОЕ/мл и ниже, то как его интер-

претировать? А что делать с беременными, у которых на ранних сроках гестации не было ББ, надо ли её выявлять в другие сроки?

Однако по поводу обследования беременных на предмет ББ существуют и иные точки зрения: Американское общество акушеров-гинекологов (2008), Американское и Европейское общества по инфекционным болезням (2011), общество перинатологов Южной Австралии (2017) рекомендуют проводить бактериологическое исследование мочи всем беременным во время первого визита к врачу, либо не позднее срока гестации 16 недель. Сообщество акушеров-гинекологов Канады (2018) рекомендует проводить скрининг на ББ в каждом триместре [19, 20, 21, 22].

Таким образом, по поводу ББ у беременных среди акушеров и урологов различных обществ отсутствует четкий консенсус, в частности, по срокам обследования и интерпретации полученных результатов. На наш взгляд, это связано с отсутствием многоцентровых исследований по данной проблеме и устаревшей дефиниции «бессимптомная бактериурия», если по сути, ББ – это нормальное состояние мочи.

Эти нерешённые проблемы логично приводят к следующему вопросу: надо ли лечить ББ у беременных, и если надо, то как? Есть данные о том, что лечение ББ на ранних сроках беременности предотвращает развитие пиелонефрита в 70 – 80% случаев и в 5 – 10% случаев – недоношенности [23, 24].

Однако в отечественной и зарубежной литературе также отсутствует консенсус по поводу как продолжительности терапии, так и выбора АМП.

Российское общество акушеров и гинекологов в своих рекомендациях излагает как принцип лечения ББ, так и основные препараты для лечения данного состояния у беременных. Принципы терапии заключаются в нескольких позициях: короткий (3 – 7 дней) курс пероральной терапии ампициллином, амоксициллин / клавулановой кислотой; однократный прием фосфомицина трометамола (ФТ); эмпирическое назначение препарата до получения микробиологического исследования мочи. «При выявлении бактериурии лечение следует начинать с курса АБТ как минимум в течение трёх суток с последующим ежемесячным бактериологическим исследованием мочи для контроля за возможным рецидивом заболевания. При повторном выявлении бактериурии (в 16 – 33% случаев) необходимо назначать поддерживающую терапию (однократный прием лекарственных средств вечером после еды) до окончания беременности и еще в течение двух недель послеродового периода». Также «возможным вариантом ведения беременных с рецидивирующей бактериурией считают повторные короткие курсы уросептиком». К основным препаратам относят амоксициллин, амоксициллин / клавулановую кислоту. Данные препараты рекомендуют назначать в течение трёх дней. Также могут быть рекомендованы цефиксим, цефуроксим, цефтибутен, цефалексин. Курс терапии от трёх дней для цефалексина до семи дней для остальных препаратов [24].

Бесспорно, для практического врача возникает вопрос, какой препарат выбрать. Если выбрать однократный прием ФТ или препараты с минимальным курсом в три дня, то это и будет эмпирическим назначением пре-

¹ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г. №572 н.

парата, так как врач ещё не получит результата бактериологического исследования мочи с индивидуальной антибиотикограммой.

Однако для ББ у беременных существуют и Клинические рекомендации Российского общества урологов, в которых приведены режимы терапии аналогичные таковым при цистите во время беременности. Рекомендуется применять ФТ (3 грамма однократно) или нитрофурантоин в течение 5 – 7 дней. Возможна терапия другими АМП [25].

Итак, возникает вопрос о том, какому же курсу лечения ББ у беременных отдать предпочтение: однократному или длительному? В ответе на этот вопрос также консенсус отсутствует не только в приведенных выше клинических рекомендациях, но и в текущих обзорах. В частности, Widmer M. et al., в своей работе провели анализ 10 исследований, включавших более 500 беременных с ББ, и сравнили эффективность однократного курса терапии ФТ и длительные (5 – 7 дней) ампициллином, нитрофурантоином, цефалексином, триметопримом, ко-тримаксозолом, амоксициллином. Авторы пришли к выводу, что при однократном курсе терапии частота «неизлеченности» ББ и её рецидивов выше ($p < 0,05$), чем при длительном [26].

Испанское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (SEIMC), также рекомендует схемы лечения при ББ в 4 – 7 дней [27]. Однако в систематическом обзоре и метаанализе Wang T. et al. (2020) изучались эффективность и безопасность однократной дозы ФТ по сравнению с другими АМП у беременных женщин с ББ. Результаты безопасности терапии были проанализированы в 15 исследованиях и показали, что однократная доза ФТ дает эквивалентные клинические результаты другим антибиотикам с точки зрения как клинической, так и микробиологической эффективности. Данный метаанализ предполагает, что ФТ клинически эффективен и безопасен для беременных женщин с ИМП или ББ [28].

Обсуждая столь актуальный и противоречивый вопрос о длительности терапии ББ у беременных, процитируем рекомендацию ЕАУ: «... для лечения ББ во время беременности следует применять стандартные короткие курсы терапии, однако следует подчеркнуть, что общее количество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, является низким» [9].

Помимо длительности курса АМП также дискуссионными остаются вопросы по поводу конкретных антибактериальных препаратов, назначаемых при ББ у беременных.

Аминопенициллины (амоксициллин), включая ингибиторозащищенные (амоксициллин / клавулановая кислота), цефалоспорины II – III поколения и ФТ соответствуют требованиям безопасности, предъявляемым агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) и Российским обществом акушеров и гинекологов [8, 24, 29]. Однако по данным Asmat U. et al. выделенные из мочи беременных ББ штаммы *E.coli* были резистентны к амоксициллину [30].

В США и Канаде для терапии ББ у беременных рекомендуют нитрофурантоин и триметоприм, а в Великобритании – пенициллины и цефалоспорины [31, 32].

В результате опроса врачей в странах северной Европы было установлено, что большинство практикующих врачей придерживается локальных рекомендаций, назначая пивмециллином или нитрофурантоин [33].

Однако Horrik T.M. et al. полагают, что лечение ББ с применением АМП является нецелесообразным и повышает риск развития антибиотикорезистентности [34].

В некоторых случаях альтернативой АМП является назначение фитотерапии [35, 36].

Таким образом, вопросов по ББ у беременных гораздо больше, чем ответов. Иными словами, в большинстве случаев проводится терапия не какого-то патологического состояния, а бактериологического состояния мочи с целью профилактики возможного возникновения какого-либо варианта инфекции нижних и / или верхних мочевых путей, в частности гестационного пиелонефрита.

Гестационный пиелонефрит

В настоящее время частота встречаемости острого пиелонефрита (ОП) у беременных составляет 2,5%, что соответствует 14 на 1000 родов или 53 на 10 000 родов [37, 38]. В 20,0% случаев данная патология может носить рецидивирующий характер, что, безусловно, увеличивает риски различных осложнений, как для беременной, так и для плода [37]. Чаще острый ОП регистрируется во втором триместре беременности [39, 40]. У части женщин ($\approx 20,0\%$) с тяжелым течением ОП могут развиваться такие осложнения, как почечная дисфункция, септический шок, острый респираторный дистресс-синдром, ДВС-синдром [34, 39]. У беременных с ОП возрастает вероятность преждевременных родов на 10,3%, а также существует риск самопроизвольного аборта, а для новорожденных – госпитализация в отделение интенсивной терапии, основной причиной которой является недоношенность [37, 41]. По данным Wing D.A. et al. лечение ББ снижает риск развития ОП у беременных с 25,0 – 30,0% до 1,0 – 4,0% [38].

Необходимо отметить, что физиологические перестройки, происходящие во время беременности, могут быть предпосылками к возникновению пиелонефрита. Безусловно, дилатация верхних мочевых путей (ВМП) – важный процесс, позволяющий мочевой системе матери приспосабливаться к изменяющимся анатомическим особенностям и нормальному выполнению функции (накоплению большего количества мочи, чем вне беременности) [42]. Данный адаптационный механизм развивается после 12-й недели, в том числе под влиянием прогестерона происходит расширение мочеточников и чашечно-лоханочной системы [43]. В некоторых случаях дилатация ВМП регистрируется только в III триместре с развитием поражения чаще всего правой почки [17, 44].

Этиологическая структура ОП аналогична таковой при инфекциях верхних и нижних мочевых путей вне беременности с доминированием представителей семейства *Enterobacteriaceae*, чаще *E.coli*, реже *K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *C.freundii*, *P.mirabilis*, а также *E.faecalis* [17, 37, 40, 45, 46]. В некоторых случаях из мочи пациенток выделяют *Veillonella parvula*, *Photobacterium damsela*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus saprophyticus* [40]. В контексте новых данных о нестерильности мочи следует предполагать, что ОП может быть вызван соб-

ственными условно-патогенными бактериями представителями симбиотной микробиоты мочи и мочевого пузыря. Под воздействием различных биологических процессов во время беременности возможно снижение моторики мочеточников, развитие гипертензии ВМП, гипоксии слизистой оболочки, повреждение уретерии, что может приводить к инвазии бактерий [43].

Основные признаки ГП – лихорадка, боль в поясничной области, лейкоцитурия [39, 47]. Jain V. et al. в своей работе отмечают, что пациентки с бессимптомной пиурией в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением, так как возможен риск возникновения ГП [47]. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н пациенткам с ГП должно проводиться обследование в следующем объеме: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий белок, мочевины, кислоты), УЗИ почек и мочевыводящих путей, УЗИ почек плода в 20 – 24 недели, бактериологическое исследование средней порции мочи и отделяемого влагалища с постановкой индивидуальных антибиотикограмм. При осложнённых формах пиелонефрита рекомендуется выполнить дополнительный биохимический профиль в объёме (триглицериды, электролиты, альбумин, печеночные ферменты), коагулограмму, определить суточную протеинурию, при необходимости во II – III триместрах применяются лучевые методы диагностики, но предпочтительнее МРТ и УЗИ, так как они наиболее безопасны [48]. Одним из тяжёлых осложнений ГП является септический шок, поэтому необходимо осуществлять его раннюю диагностику с междисциплинарным подходом к решению данной проблемы [49].

Согласно EAU Guidelines (2020), при неосложнённом пиелонефрите возможно амбулаторное лечение парентеральными АМП и диспансерное наблюдение. При тяжёлых и обструктивных случаях необходима госпитализация в стационар и поддерживающая терапия. При улучшении клинической картины возможен перевод на пероральную терапию в течение 7 – 10 дней [9].

Более чем в 90,0% случаев консервативная терапия при ГП является успешной, в остальных случаях пациенткам выполняется дренирование мочеточников [50, 51].

Однако по поводу дренирования мочеточников у беременных с целью устранения обструкции отсутствуют единые воззрения с четкими показаниями к дренированию ВМП, а также их срокам. Несмотря на то, что данный вопрос фрагментарно описан в литературных источниках, в 2019 г. Левченко В.В. и Моргунов П.П. был опубликован обстоятельный обзор по ГП и современной дренирующей тактике, квинтэссенцией которого, на наш взгляд, является следующая мысль: «В условиях отсутствия чётких единых стандартов каждая клиника опирается на собственный практический опыт, с большой ва-

риабельностью тактических и лечебных решений» [52]. Разве эта констатация звучит оптимистично? Поэтому каждый врач при отсутствии эффекта от консервативной терапии самостоятельно принимает решение о выборе метода дренирования мочеточников (стентирование или чрезкожная пункционная нефростомия). Но и в этом вопросе также отсутствует единая позиция. Ряд авторов предпочитает стентирование мочеточников [53]. В работе Şimşir A. et al. (2018) доказана эффективность пункционной чрезкожной нефростомии при симптоматическом гидронефрозе у беременных [54]. В работе Ngai H.Y. et al. (2013) успешно применялись обе методики [55].

Но, несмотря на некоторую противоречивость данных по дренированию ВМП у беременных, бесспорным является факт, что данный подход применяется только для рефрактерных к консервативной терапии случаев. По мнению Левченко В.В. с соавт., «...бездренажное ведение ГП и традиционная тактика ведения ГП должны рассматриваться не как противодействующие, а как взаимодополняющие подходы, под призмой увеличения групп пациенток бездренажного ведения» [52].

Заключение

В контексте новых данных, полученных по микробиому и микробиоте мочи у здоровых людей, опровергнувших парадигму о стерильности мочи, дефиниция «бессимптомная бактериурия», на наш взгляд, является устаревшей. Для определения значения уровня бактериурии у беременных необходимы мультицентровые рандомизированные исследования. Ибо даже в рекомендациях EAU, касающихся данной проблемы, степень доказательности является низкой, так как базируется на очень старых исследованиях (50 – 60 гг. XX в.).

По ведению пациенток с ГП также отсутствует консенсус, особенно в вопросах показаний и техники дренирования ВМП. Данное обстоятельство также является поводом не только для проведения мультицентровых рандомизированных исследований, но и для возможного пересмотра клинических рекомендаций. Это позволит увеличить когорту пациенток с бездренажным ведением ГП и, соответственно, снизить различные стент-ассоциированные осложнения. Решение затронутых проблем сможет приблизить нас к персонализированному ведению беременных с различными вариантами ИМП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wait R.B. Urinary tract infection during pregnancy. Asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, and acute pyelonephritis. // *Postgrad Med.* – 1984. – V.75(8). – P.153-7, 161. DOI: 10.1080/00325481.1984.11698643
2. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей. // *Экспериментальная клиническая урология.* – 2010. – №. 2. – С. 78-82. eLIBRARY ID: 17418818

REFERENCES

1. Wait R.B. Urinary tract infection during pregnancy. Asymptomatic bacteriuria, acute cystitis, and acute pyelonephritis. *Postgrad Med.* 1984;75(8):153-7, 161. DOI: 10.1080/00325481.1984.11698643
2. Perepanova T.S., Hazan P.L. Uncomplicated urinary tract infection. *Experimental & clinical urology.* 2010;(2):78-82. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17418818

3. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2015; – Т.2. – №. 4. – С.10-19. eLIBRARY ID: 24992417
4. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. // *Obstet Gynecol*. – 2009. – V. 113(2 Pt 1). – P. 339-45. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318195c2a2
5. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Синякова Л.А. *Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие*. – М.: Изд-во ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – 2014. – 40 с.
6. Mignini L, Carroli G, Abalos E, Widmer M, Amigot S, et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. // *Obstet Gynecol*. – 2009. – V.113(2 Pt 1). – P.346-52. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318194f109
7. Лопаткин Н.А. *Урология: национальное руководство (Серия «национальное руководство»)*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 1024 с.
8. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. // *Urol Clin North Am*. – 2015. – V.42(4). – P.547-60. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.05.004
9. *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. – 2020.
10. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова И.Г. *Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. 2-е издание, доп.* – М.: Изд-во ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – 2016.
11. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015 г.». // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т.88(4). – С.100-104. DOI: 10.17116/terarkh2016884100-104
12. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J., Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. // *Eur Urol*. – 2008. – V. 54(5). – P. 1164-75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010
13. Reynard J., Brewster S.F., Biers S., Neal N.L. *Urological problems in pregnancy. Oxford medical publications. Oxford Handbook of Urology, Fourth Edition Published in 2019*. – Oxford University Press, 2019.
14. Waltzer WC. The urinary tract in pregnancy. // *J Urol*. – 1981. – V. 125(3). – P. 271-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55008-9
15. Etminan-Bakhsh M., Tadi S., Darabi R. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women attending Boo-Ali Hospital Tehran Iran: Urine analysis vs. urine culture. // *Electron Physician*. – 2017. – V.9. – №.11. – P.5760-5763. DOI: 10.19082/5760
16. Epp A., Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2017. – V.39. – №.10. – P.422-431. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.08.017
17. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ibishev K.S., Gudima I.A., Naber K.G. Human urine is not sterile-shift of paradigm. // *Urologia internationalis*. – 2015. – V. 94, №. 4. – P. 445-452. DOI: 10.1159/000369631
3. Kaptily V.A. Urinary tract infection in pregnancy. V.F. Snegirev archives of obstetrics and gynecology. 2015;2(4):10-19. eLIBRARY ID: 24992417
4. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):339-45. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318195c2a2
5. Vetchinnikova O.N., Nikol'skaja I.G., Sinjakova L.A. *Infekcija mochevyvodjashhih putej pri beremennosti: uchebnoe posobie*. M.: Izd-vo GBUZ MO MONIKI im. M.F. Vladimirovskogo; 2014. (In Russ.)
6. Mignini L, Carroli G, Abalos E, Widmer M, Amigot S, et al. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):346-52. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318194f109.
7. Lopatkin N.A. *Urologija: nacional'noe rukovodstvo* (Serija «nacional'noe rukovodstvo»). M.: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
8. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547-60. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.05.004
9. *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. – 2020.
10. Vetchinnikova O.N., Nikol'skaja I.G., Bychkova I.G. *Infekcija mochevyvodjashhih putej pri beremennosti: uchebnoe posobie. 2-e izdanie, dop.* M.: Izd-vo GBUZ MO MONIKI im. M.F. Vladimirovskogo; 2016. (In Russ.)
11. Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(4):100-104. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2016884100-104
12. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164-75. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.010
13. Reynard J, Brewster SF, Biers S, Neal NL. *Urological problems in pregnancy. Oxford medical publications. Oxford Handbook of Urology, Fourth Edition Published in 2019*. Oxford University Press, 2019.
14. Waltzer WC. The urinary tract in pregnancy. *J Urol*. 1981;125(3):271-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55008-9
15. Etminan-Bakhsh M, Tadi S, Darabi R. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women attending Boo-Ali Hospital Tehran Iran: Urine analysis vs. urine culture. *Electron Physician*. 2017;9(11):5760-5763. DOI: 10.19082/5760
16. Epp A, Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(10):e422-e431. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.08.017
17. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int*. 2015;94(4):445-52. DOI: 10.1159/000369631

18. Brubaker L., Wolfe A.J. The new world of the urinary microbiota in women. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – V. 213. – №.5. – P.644-649. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.032.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. // *Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – V.111. – №.3. – P.785-94. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318169f6ef
20. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – V.52. – 5. – P.103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257.
21. South Australian Perinatal Practice Guidelines. *Urinary Tract Infection in Pregnancy*. – Government of South Australia; 2017.
22. Moore A., Doull M., Grad R., Groulx S., Pottie K., et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. // *Canadian Medical Association Journal*. – 2018. – V.190. – №.27. – P.823-830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
23. Серов В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014.
24. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. – М.: ГЕОТАР-Медиа. (Серия "Национальные руководства"), 2018.
25. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. – М.: Медфорум. – 2017. – С.544.
26. Widmer M., Lopez I., Gülmezoglu A.M., Mignini L., Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – №.11. DOI: 10.1002/14651858.CD000491.pub3.
27. de Cueto M., Aliaga L., Alós JI., Canut A., Los-Arcos I., et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. – 2017. – V.35. – №.5. – P.314-320. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005.
28. Wang T., Wu G., Wang J., Cui Y., Ma J., et al. Comparison of Single-dose Fosfomycin Tromethamine and Other Antibiotics for Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women and Asymptomatic Bacteriuria in Pregnant Women: a systematic review and meta-analysis. // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2020. – V.56. – №.1. – P.106018. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
29. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. // *Federal Register*. – 2008. – V. 73 – №.104. – P.30831-30861.
30. Asmat U., Mumtaz M. Z., Malik A. Rising prevalence of multidrug-resistant uropathogenic bacteria from urinary tract infections in pregnant women. // *Journal of Taibah University Medical Sciences*. – 2020. – V. 16(1). – P. 102-111. DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.10.010.
31. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2007. – V. 21. – №.3. – P. 439-450. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.004.
18. Brubaker L., Wolfe A.J. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):644-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.032
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):785-94. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318169f6ef
20. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
21. South Australian Perinatal Practice Guidelines. *Urinary Tract Infection in Pregnancy*. Government of South Australia; 2017.
22. Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottie K, et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018;190(27):E823-E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
23. Serov V.N. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija*. M.: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
24. Savel'eva G.M., Suhikh G. T., Serov V. N., Radzinskiy V. E., eds. *Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo*. M.: GJeOTAR-Mediaju. (Serija "Nacional'nye rukovodstva"), 2018. (In Russ.)
25. Aljaeva Ju.G., Glybochko P.V., Pushkarja D.Ju., eds. *Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii*. M.: Medforum; 2017. (In Russ.)
26. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD000491. DOI: 10.1002/14651858.CD000491.pub3
27. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314-320. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005
28. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018
29. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. *Federal Register*. 2008;73(104):30831-30861.
30. Asmat U, Mumtaz MZ, Malik A. Rising prevalence of multidrug-resistant uropathogenic bacteria from urinary tract infections in pregnant women. *J Taibah Univ Med Sci*. 2020;16(1):102-111. DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.10.010
31. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):439-50. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.004.

32. Committee Opinion No. 717: Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects. // *Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – V. 130. – №.3. – P.150-152. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002300.
33. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? // *Int J Antimicrob Agents*. – 2001. – V.17. – P.283-285. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00349-6
34. van Horrik T.M., Geerlings S.E., Stalenhoeve J.E., van Nieuwkoop C., Saanen J.B., et al. Deimplementation strategy to reduce overtreatment of asymptomatic bacteriuria: a study protocol for a stepped-wedge cluster randomised trial. // *BMJ Open*. – 2021. – №.11. – P. e039085. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039085
35. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Новые возможности противорецидивной терапии. // *Гинекология*. – 2013. – Т.15. – №.5. – С.44-47. eLIBRARY ID: 21027113
36. Raz R., Chazan B., Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – V.38. – №.10. – P.1413-1419. DOI: 10.1086/386328
37. Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D. Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. // *Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – V.105, №. 1. – P.18-23. DOI: 10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0.
38. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2014. – V. 210, №. 3. – P. 219. e1-219.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
39. Zanatta D.A.L., Rossini M.M., Trapani Júnior A. Pyelonephritis in pregnancy: clinical and laboratorial aspects and perinatal results. // *Rev Bras Ginecol Obstet*. – 2017. – V. 39, №. 12. – P. 653-658. DOI: 10.1055/s-0037-1608627
40. Grette K., Cassity S., Holliday N., Rimawi B.H. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2020. – V. 40, №. 6. – P. 739-748. DOI: 10.1080/01443615.2019.1647524
41. Mukherjee A., Mukherjee A. Urinary tract infection in pregnancy. // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. – 2018. – V. 7, №. 39. – P. 5113-5118. DOI: 10.14260/jemds/2018/961.
42. Коган М.И. Пилонефрит во время беременности (мнение главного редактора о проблеме). // *Вестник урологии*. – 2020. – Т. 8, №. 2. – С. 5-9. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9.
43. Jolley J.A., Wing D.A. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. // *Drugs*. – 2010. – V. 70, №. 13. – P. 1643-1655. DOI: 10.2165/11538050-000000000-00000
44. Field M.J., David C.H., Carol A.P. *The Renal System (SECOND EDITION)*. – London: Churchill Livingstone.; 2010.
45. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2019. – Т. 21, №. 2. – С. 134-146. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146.
32. Committee Opinion No. 717: Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):e150-e152. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002300
33. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):283-5. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00349-6
34. van Horrik TM, Geerlings SE, Stalenhoeve JE, van Nieuwkoop C, Saanen JB, et al. Deimplementation strategy to reduce overtreatment of asymptomatic bacteriuria: a study protocol for a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2021;11(2):e039085. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039085
35. Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Infektsii mochevyvodyashchikh putey u beremennykh. Novye vozmozhnosti protivoretsidivnoy terapii. *Gynecology*. 2013;15(5):44-47. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21027113
36. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1413-9. DOI: 10.1086/386328.
37. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):18-23. DOI: 10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0.
38. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):219.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
39. Zanatta DAL, Rossini MM, Trapani Júnior A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(12):653-658. DOI: 10.1055/s-0037-1608627
40. Grette K, Cassity S, Holliday N, Rimawi BH. Acute pyelonephritis during pregnancy: a systematic review of the aetiology, timing, and reported adverse perinatal risks during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):739-748. DOI: 10.1080/01443615.2019.1647524.
41. Mukherjee A., Mukherjee A. Urinary tract infection in pregnancy. *J. Evolution Med. Dent. Sci*. 2018;7(39):4313-4317. DOI: 10.14260/jemds/2018/961
42. Kogan M.I. Pyelonephritis during pregnancy (opinion of the editor-in-chief about the problem). *Vestnik Urologii*. 2020;8(2):5-9. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9
43. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs*. 2010;70(13):1643-55. DOI: 10.2165/11538050-000000000-00000
44. Field M.J., David C.H., Carol A.P. *The Renal System (SECOND EDITION)*. London: Churchill Livingstone.; 2010.
45. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134-146. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146

46. Saleh P, Noshad H, Mallah F, Ramouz A. Acute pyelonephritis in pregnancy and the outcomes in pregnant patients. // *Archives of Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – V. 10, №. 3. – e28886. DOI: 10.5812/archcid.28886
47. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. // *The Indian journal of medical research*. – 2013. – V. 137, №. 4. – P. 753. PMID: 23703344; PMCID: PMC3724257.
48. Gopireddy D.R., Mahmoud H., Baig S., Le R., Bhosale P, Lall C. Renal emergencies: a comprehensive pictorial review with MR imaging. // *Emergency Radiology*. – 2021. – V. 28, №. 2. – P. 373–388. DOI: 10.1007/s10140-020-01852-8
49. Kokrdová Z., Pařízek A., Koucký M., Pašková A., Boudová B. Septic shock in pregnancy on the basis of an acute pyelonephritis. // *Ceska gynekologie*. – 2016. – V. 81, №. 4. – P. 286–288. (In Czech). PMID: 27882751.
50. Шкодкин С.В. Нужно ли дренировать почку при гестационном пиелонефрите? // *Вестник урологии*. – 2020. – Т. 8, №. 1. – С. 49–54. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-49-54.
51. Fainaru O., Almog B., Gamzu R., Lessing J.B., Kupferminc M. The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2002. – V. 109, №. 12. – P. 1385–1387. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2002.01545.x.
52. Левченко В.В., Моргун П.П. Гестационный пиелонефрит: современная дренирующая тактика. // *Вестник урологии*. – 2019. – Т. 7, №3. – С. 29–34. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-29-34.
53. Tsai Y.L., Seow K.M., Yieh C.H., Chong K.M., Hwang J.L., et al. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2007. – 86(9). – 1047–1050. DOI: 10.1080/00016340701416713.
54. Şimşir A., Kızılay F., Semerci B. Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. // *Turkish journal of medical sciences*. – 2018. – V. 48, №. 2. – P. 405–411. DOI: 10.3906/sag-1711-5.
55. Ngai H.Y., Salih H.Q., Albeer A., Aghaways I., Buchholz N. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. // *Arab journal of urology*. – 2013. – V. 11, №. 2. – P. 148–151. DOI: 10.1016/j.aju.2013.02.002.
46. Saleh P, Noshad H, Mallah F, Ramouz A. Acute Pyelonephritis in Pregnancy and the Outcomes in Pregnant Patients. *Arch Clin Infect Dis*. 2015;10(3):e28886. DOI: 10.5812/archcid.28886.
47. Jain V, Das V, Agarwal A, Pandey A. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. *Indian J Med Res*. 2013;137(4):753-8. PMID: 23703344; PMCID: PMC3724257.
48. Gopireddy DR, Mahmoud H, Baig S, Le R, Bhosale P, Lall C. "Renal emergencies: a comprehensive pictorial review with MR imaging". *Emerg Radiol*. 2021;28(2):373-388. DOI: 10.1007/s10140-020-01852-8
49. Kokrdová Z, Pařízek A, Koucký M, Pašková A, Boudová B. Septický šok v těhotenství na podkladě akutní pyelonefritidy [Septic shock in pregnancy on the basis of an acute pyelonephritis]. *Ceska Gynekol*. 2016;81(4):286-288. (In Czech). PMID: 27882751.
50. Shkodkin S.V. Is It Necessary to Drain the Kidney with Gestational Pyelonephritis? *Vestnik Urologii*. 2020;8(1):49-54. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-49-54
51. Fainaru O, Almog B, Gamzu R, Lessing JB, Kupferminc M. The management of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *BJOG*. 2002;109(12):1385-7. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2002.01545.x
52. Levchenko V.V., Morgun P.P. Pyelonephritis in Pregnancy: modern draining tactics. *Vestnik Urologii*. 2019;7(3):29-34. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-29-34
53. Tsai YL, Seow KM, Yieh CH, Chong KM, Hwang JL, et al. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1047-50. DOI: 10.1080/00016340701416713
54. Şimşir A, Kızılay F, Semerci B. Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. *Turk J Med Sci*. 2018;48(2):405-411. DOI: 10.3906/sag-1711-5
55. Ngai HY, Salih HQ, Albeer A, Aghaways I, Buchholz N. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. *Arab J Urol*. 2013;11(2):148-51. DOI: 10.1016/j.aju.2013.02.002

Информация об авторах

Набока Юлия Лазаревна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0937-4573. E-mail: nagu22@mail.ru.

Рымашевский Александр Николаевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Коган Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии, руководитель Центра «Женское Здоровье», главный акушер-гинеколог, Ростовская Клиническая Больница Южного Округного Медицинского

Information about the authors

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of microbiology and virology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0937-4573. E-mail: nagu22@mail.ru.

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rymashevskyan@mail.ru.

Olga M. Kogan, Cand. Sci. (Med.), head gynecology division, leader «Women's Health» centre, chief gynecologist, Rostov Clinical Hospital of the Southern District Medical Center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: olga.kogan.71@mail.ru.

Центра ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: olga.kogan.71@mail.ru.

Гудима Ирина Александровна, д.м.н., доц., профессор кафедры микробиологии и вирусологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0995-7848. E-mail: naguirina22@gmail.com.

Воробьева Наталья Викторовна, врач акушер-гинеколог родильного отделения, научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: nensi71@mail.ru.

Алькина Анна Константиновна, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alkinann@yandex.ru.

Вклад авторов:

Набока Ю.Л. – дизайн, написание, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Рымашевский А.Н. – редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Коган О.М. – редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Гудима И.А. – редактирование текста и утверждение финального варианта статьи;

Воробьева Н.В. – поиск литературных источников, обработка информации;

Алькина А.К. – поиск литературных источников, обработка информации.

Irina A. Gudima, Dr. Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of microbiology and virology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0995-7848. E-mail: naguirina22@gmail.com.

Natalia V. Vorobyeva, obstetrician gynecologist the scientific research institute for obstetrics and pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nensi71@mail.ru.

Anna K. Alkina, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alkinann@yandex.ru.

Authors' contribution:

Naboka Y.L. – design, writing, editing and approval of the final version of the article;

Rymashevsky A.N. – editing and approval of the final version of the article;

Kogan O.M. – editing and approval of the final version of the article;

Gudima I.A. – editing and approval of the final version of the article;

Vorobyeva N.V. – search for literature, information processing;

Alkina A.K. – search for literature, information processing.

Получено / Received: 24.08.2021

Принято к печати / Accepted: 26.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 615.038
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35

Применение атипичных антипсихотиков в терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Е.А. Стрельцов

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков при биполярной депрессии. Подробно освещены результаты рандомизированных исследований и систематических метаанализов последних лет. Рассмотрена эффективность приёма препаратов по следующим ключевым точкам исследований: шкалы общего клинического впечатления тяжести состояния (CGI-S), шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). Системный поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary и др.

Ключевые слова: биполярное расстройство, депрессивный эпизод, атипичные антипсихотики, лurasидон, кари-празин, обзор

Для цитирования: Стрельцов Е.А. Применение атипичных антипсихотиков в терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35.

Контактное лицо: Стрельцов Евгений Александрович, lidigi@mail.ru

The use of atypical antipsychotics in the therapy of depressive episodes in patients with bipolar disorder

E.A. Strel'tsov

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

This literature review addresses the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with bipolar depression. The results of randomized studies and systematic meta-analyses of recent years were revised in detail. The efficacy of the drug intake was reviewed for the following key research points: Clinical General Impression of Condition Severity Scale (CGI-S) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). A systematic literature search was carried out using Scopus, Web of Science, MedLine, elibrary, and other databases.

Keywords: bipolar disorder, depressive episode, atypical antipsychotics, lurasidone, cariprazine, review

For citation: Strel'tsov E.A. The use of atypical antipsychotics in the therapy of depressive episodes in patients with bipolar disorder. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-32-35.

Corresponding author: Evgeny A. Strel'tsov, lidigi@mail.ru

Введение

Биполярное расстройство – это эндогенное аффективное расстройство, которое проявляется эпизодами мании (гипомании) и депрессии [1].

В настоящее время выделяют два типа биполярного расстройства: биполярное расстройство I типа и биполярное расстройство II типа [2]. Биполярное расстройство I типа проявляется маниями и смешанными состояниями [3]. II тип биполярного расстройства проявляется депрессивными и гипоманиакальными эпизодами. Маниакальные эпизоды при этом типе расстройства не встречаются.

Депрессивные эпизоды более выражены при II типе биполярного расстройства, чем при I типе [4]. Депрессивные эпизоды являются ведущим проявлением болез-

ни у пациентов с биполярным расстройством [5]. В ходе проведения систематического обзора литературы пациентов с биполярным расстройством I типа, проходивших долгосрочное лечение, ученые пришли к выводу, что депрессия занимает примерно 70% от времени аффективных эпизодов [6].

Распространенность биполярного расстройства колеблется от 1% до 2,4% [7]. Процент суицидов у пациентов с биполярным расстройством составляет 4 – 19% [8].

Проблемы терапии депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Адекватное лечение рецидивирующих депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве долгое время было клинической проблемой, так как антидепрессанты не смогли продемонстрировать достаточную эффектив-

ность при биполярной депрессии в краткосрочных и долгосрочных исследованиях [9].

Длительное лечение при биполярном расстройстве 2 типа является в основном «профилактическим», так как оно направлено на предотвращение и / или снижение частоты и тяжести рецидивов аффективных симптомов с помощью комбинации фармакологических и дополнительных психологических вмешательств [10]. По сравнению с биполярным расстройством I типа существует ограниченное количество исследований, подтверждающих достаточную эффективность одного варианта лечения над другими при биполярном расстройстве II типа [11].

Применение атипичных антипсихотиков при биполярной депрессии

Луразидон

Луразидон – атипичный антипсихотический препарат с высоким аффинитетом к дофаминовым D₂-рецепторам, серотониновым 5-HT₇- и 5-HT_{2A}-рецепторам, умеренным аффинитетом к серотониновому рецептору 5-HT_{1A} и отсутствием заметного аффинитета к H₁-гистаминовым и M₁-мускариновым рецепторам [12].

Ishigooka J., Kato T., Miyajima M. и др. провели 28-недельное исследование безопасности и эффективности применения препарата луразидона. Для этого были отобраны пациенты из 6-недельного двойного-слепого рандомизированного исследования, в котором пациенты были поделены на три группы: принимающие препарат в дозировках от 20 до 60 мг, принимающие 80 – 120 мг и принимающие плацебо. Эффективность оценивалась при помощи шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS). К концу 28-й недели общий средний балл по шкале MADRS снизился как в группе, ранее принимавшей луразидон в течение 6 недель (на 8,9 баллов), так и в группе, ранее принимавшей плацебо (на 11,3 балла). Среди побочных эффектов отмечались акатизия, головная боль и сонливость [13].

Raison C.L., Siu C., Pikelov A. и др. провели двойное слепое 6-недельное плацебо-контролируемое исследование для изучения связи между уровнями высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) до лечения и изменением депрессивных симптомов и когнитивных функций у пациентов 10 – 17 лет с биполярным расстройством. Пациенты были разделены на группы, принимающие гибкие дозы луразидона (20 – 80 мг), и группы, принимающие плацебо. В ходе исследования было выяснено, что у пациентов с исходным высоким уровнем СРБ ответ на лечение луразидоном был лучше, чем в группах, где исходный уровень СРБ был низким, но только у пациентов с нормальным или низким уровнями индекса массы тела (ИМТ). Луразидон был эффективнее плацебо вне зависимости от исходного СРБ [14].

Карипразин

Карипразин является частичным агонистом дофаминовых рецепторов D₂ и D₃ и серотонинового рецептора 5-HT_{1A} [15]. Уникальный аффинитет к рецептору D₃ может опосредовать антиангедонические, прокогнитивные и антидепрессивные эффекты карипразина [16 – 17].

Durgam S., Earley W., Lipschitz A. и др. провели 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения эффек-

тивности и безопасности применения карипразина у пациентов с большим депрессивным эпизодом при биполярном расстройстве. Пациенты были случайным образом распределены на группы, принимающие плацебо или карипразин в дозах 0,75, 1,5 и 3,0 мг/день. Эффективность оценивалась при помощи MADRS и с помощью подшкалы «тяжесть» шкалы общего клинического впечатления (GCI-S). Карипразин в дозе 1,5 мг/день показал значительное снижение баллов по шкале MADRS от исходного уровня к 6-й неделе исследования по сравнению с плацебо (разница средних значений наименьших квадратов составила -4,0). При приеме карипразина в дозировке 3 мг/сутки разница средних значений наименьших квадратов составила -2,5. Дозировка 0,75 мг/день была аналогична дозе плацебо.

Наиболее частыми нежелательными побочными явлениями у пациентов, получавших карипразин, были акатизия и бессонница. Прибавка в весе была немного выше у пациентов, принимавших карипразин, чем при приеме плацебо [18].

В ходе другого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности применения карипразина, проведенного Earley W., Burgess M.V., Rebeda L. и др. были получены сходные результаты. Для исследования были отобраны пациенты возрастом 18 – 65 лет, которые соответствовали критериям DSM-5 биполярного расстройства I типа с текущим депрессивным эпизодом. Пациенты были распределены на три группы: принимающие 3 мг карипразина в сутки, принимающие 1,5 мг карипразина в сутки и принимающие плацебо. Эффективность оценивалась при помощи MADRS и GCI-S. Спустя 6 недель были получены данные о том, что обе дозы карипразина были значительно более эффективными, чем плацебо. Обе дозы карипразина были связаны с более низкими показателями CGI-S по сравнению с плацебо, но различия не достигли статистической значимости. Побочные эффекты в группах, принимавших карипразин, были зафиксированы в два раза чаще, чем в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, акатизия и головокружение [19].

Оланзапин

Оланзапин – препарат, имеющий сродство к серотониновым 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, D₁, D₂, D₃, D₄ и D₅, мускариновым, адренергическим α₁ и гистаминовым H₁ рецепторам [20].

Katagiri H., Tohen M., McDonnell D.P. и др. провели 6-недельное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения оланзапина при биполярной депрессии. По сравнению с плацебо у пациентов из группы с оланзапином отмечалось снижение показателей по шкале MADRS. Но в этой группе чаще встречались побочные эффекты, такие как повышение веса, повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности [21].

Pan P.Y., Lee M.S., Lo M.C. выяснили, что оланзапин оказался эффективнее ламотриджина в профилактике депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством [22].

Кветиапин

Кветиапин – атипичный антипсихотик, блокирующий рецепторы дофамина D2 и серотонина 5-HT₂ [23].

Kishi T., Ikuta T., Matsuda Y. и др. изучали эффективность и безопасность кветиапина пролонгированного действия в дозировке 300 мг/сутки и оланзапина в дозировке 5-20 мг/день у пациентов с биполярной депрессией при помощи Байесовского анализа. В результате было установлено, что между препаратами нет значительной разницы в эффективности. У пациентов, принимавших кветиапин, частым побочным эффектом была сонливость, а в группе, принимавшей оланзапин, частыми побочными эффектами были: повышение массы тела, повышение уровня пролактина в крови и снижение уровня липопротеидов высокой плотности [24].

Simon J., Geddes J.R., Gardiner A. провели многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности монотерапии кветиапина и комбинации кветиапина с ламотриджином. Было выяснено, что комбинация кветиапина с ламотриджином, оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией кветиапина [25].

Рisperидон

Lindström L., Lindström E., Nilsson M. и др. провели метаанализ 15 РКИ для изучения эффективности применения атипичных нейролептиков от 6 месяцев до 4 лет при биполярном расстройстве у 6142 пациентов. Было выяснено, что в качестве монотерапии оланзапин, кветиапин и рisperидон превосходят плацебо в снижении общего риска рецидивов [26].

Ретроспективное исследование эффективности приёма рisperидона с целью снижения риска развития аффективных эпизодов у пациентов с БАР показало, что дополнительный прием препарата снижал риск развития маниакальных эпизодов, но не снижал риск развития депрессивных эпизодов [27].

В ходе сравнения безопасности применения кветиапина и рisperидона у пациентов с БАР было выяснено, что при приёме рisperидона были выявлены такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, повышение уровня пролактина [28].

Арипипразол и zipрасидон

Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. и др. провели си-

стематический обзор и метаанализ РКИ эффективности и безопасности фармакологической терапии биполярной депрессии. В ходе чего были проанализированы 50 исследований с 11448 пациентами. арипипразол и zipрасидон оказались неэффективными по сравнению с плацебо при лечении биполярной депрессии. Арипипразол чаще по сравнению с плацебо вызывал побочные эффекты.

Оланзапин, кветиапин и карипразин оказались эффективнее плацебо при лечении биполярной депрессии [29].

В ходе другого систематического обзора и метаанализа, проведённого для изучения эффективности и безопасности применения арипипразола при биполярном расстройстве, было выяснено, что препарат был эффективен в терапии маний, психозов, но не показал эффективности при терапии биполярной депрессии [30].

Заключение

Луразидон, карипразин, оланзапин и кветиапин оказались значительно эффективнее, чем плацебо.

Рisperидон, арипипразол и zipрасидон оказались неэффективны при терапии биполярной депрессии.

Оланзапин вызывает более серьезные побочные эффекты (повышение веса, повышение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности), нежели луразидон, карипразин и кветиапин.

Комбинированный прием кветиапина с ламотриджином эффективнее монотерапии антипсихотиком.

У детей и подростков с нормальным весом и более высоким уровнем СРБ до лечения приём луразидона сопровождался лучшим ответом на антидепрессивную терапию по сравнению с приемом плацебо. СРБ и ИМТ могут оказаться полезными диагностическими и прогностическими биомаркерами при лечении луразидоном детей и подростков с биполярной депрессией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(3):353-358. DOI: 10.2174/1570159X14666160606210811
2. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0
3. Zargar F, Haghshenas N, Rajabi F, Tarrahi MJ. Effectiveness of Dialectical Behavioral Therapy on Executive Function, Emotional Control and Severity of Symptoms in Patients with Bipolar I Disorder. *Adv Biomed Res*. 2019;8:59. DOI: 10.4103/abr.abr_42_19
4. Novick DM, Swartz HA. Evidence-Based Psychotherapies for Bipolar Disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019;17(3):238-248. DOI: 10.1176/appi.focus.20190004
5. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18(3):143-57. DOI: 10.3109/10673221003747955
6. Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2015;178:71-8. DOI: 10.1016/j.jad.2015.02.011
7. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251-269. DOI: 10.1177/2045125318769235
8. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):403. DOI: 10.3390/medicina55080403
9. Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders – A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2017;223:41-48. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.023
10. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-1572. DOI: 10.1016/S0140-

- 6736(15)00241-X
11. Yatham LN. Diagnosis and management of patients with bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 1:13-7. PMID: 15693747.
 12. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171-81. DOI: 10.1124/jpet.110.167346
 13. Ishigooka J, Kato T, Miyajima M, Watabe K, Masuda T, et al. Lurasidone in the Long-Term Treatment of Bipolar I Depression: A 28-week Open Label Extension Study. *J Affect Disord*. 2021;281:160-167. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.005
 14. Raison CL, Siu C, Pikalov A, Tocco M., Loebel A. C-reactive protein and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar I depression: Results from a placebo-controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2020;84:269-274. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.010
 15. Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, et al. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D₃ Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(10):788-796. DOI: 10.1093/ijnp/pyx038
 16. Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyán I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):3-14. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.016
 17. Watson DJG, King MV, Gyertyán I, Kiss B, Adham N, Fone KCF. The dopamine D₃-preferring D₂/D₃ dopamine receptor partial agonist, cariprazine, reverses behavioural changes in a rat neurodevelopmental model for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(2):208-224. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.020
 18. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, Guo H, Laszlovszky I, et al. An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar I Depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(3):271-81. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15020164
 19. Earley W, Burgess MV, Reveda L, Dickinson R, Szatmári B, et al. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):439-448. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824
 20. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56. PMID: 15000267.
 21. Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP, Fujikoshi S, Case M, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:138. DOI: 10.1186/1471-244X-13-138
 22. Pan PY, Lee MS, Lo MC, Yang EL, Yeh CB. Olanzapine is superior to lamotrigine in the prevention of bipolar depression: a naturalistic observational study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:145. DOI: 10.1186/1471-244X-14-145
 23. Sanford M, Keating GM. Quetiapine: A review of its use in the management of bipolar depression. *CNS Drugs*. 2012;26(5):435-60. doi: 10.2165/11203840-000000000-00000
 24. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Iwata N. Quetiapine extended-release vs olanzapine for Japanese patients with bipolar depression: A Bayesian analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019;39(3):256-259. DOI: 10.1002/npr2.12070
 25. Simon J, Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Goodwin GM, Mayer S. Comparative economic evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination vs quetiapine monotherapy (and folic acid vs placebo) in patients with bipolar depression (CEQUEL). *Bipolar Disord*. 2018;20(8):733-745. DOI: 10.1111/bdi.12713
 26. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder – A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;213:138-150. DOI: 10.1016/j.jad.2017.02.012
 27. Valdes M, Bertolin S, Qian H, Wong H, Lam RW, Yatham LN. Risperidone adjunctive therapy duration in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post hoc analysis. *J Affect Disord*. 2019;246:861-866. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.003
 28. Masi G, Milone A, Stawinoga A, Veltri S, Pisano S. Efficacy and Safety of Risperidone and Quetiapine in Adolescents With Bipolar II Disorder Comorbid With Conduct Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):587-90. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000371
 29. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;269:154-184. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.030
 30. Li DJ, Tseng PT, Stubbs B, Chu CS, Chang HY, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):289-301. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.023

Информация об авторе

Стрельцов Евгений Александрович, кафедра неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии, Медицинский Университет Караганды, Караганда, Казахстан. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Information about the author

Evgeny A. Strel'tsov, resident doctor of neurology, neurosurgery, psychiatry and rehabilitology department, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-5129-0402. E-mail: lidigi@mail.ru.

Получено/ Received: 30.05.2021

Принято к печати/ Accepted: 01.07.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 617.73:617-7

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43

Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза

И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, А.В. Баранов

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Цель: изучить частоту и особенности клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ историй болезней 48 пациентов, которые получали стационарное лечение по поводу ПГПТ в эндокринологических или хирургических отделениях двух крупных клинических больниц Архангельска с 2005 по 2015 гг. **Результаты:** среди выявленных случаев ПГПТ наиболее часто выявлялась манифестная форма ПГПТ (88%). В процессе анализа зафиксирована высокая частота артериальной гипертензии (АГ) (69%), с более тяжёлым течением на фоне смешанной формы ПГПТ. Пациенты с АГ имели более высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) по сравнению с пациентами без АГ на фоне ПГПТ ($p = 0,008$). Гипертрофия левого желудочка была выявлена в 60% у пациентов со смешанной формой ПГПТ, при мягкой форме это осложнение не наблюдалось. Отмечена связь уровня общего кальция крови и ПТГ с толщиной межжелудочковой перегородки по результатам эхокардиографии ($p = 0,036$ и $p = 0,012$). Выявлена обратная зависимость длительности интервала QT от уровня ионизированного кальция крови ($p = 0,022$). **Выводы:** изменения фосфорно-кальциевого обмена на фоне ПГПТ оказывают влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, что предопределяет необходимость повышенного внимания со стороны специалистов различного профиля к этому виду осложнений ПГПТ, назначения своевременного лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кальциемия, нарушения ритма и проводимости

Для цитирования: Баранова И.А., Зыкова Т.А., Баранов А.В. Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43.

Контактное лицо: Баранова Ирина Александровна, baranova.irina2601@gmail.com

Cardiovascular pathology in different forms of primary hyperparathyroidism

I.A. Baranova, T.A. Zyкова, A.V. Baranov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Objective: To study the frequency and features of the clinical course of cardiovascular pathology in patients with different clinical forms of primary hyperparathyroidism (PHPT). **Materials and Methods:** A retrospective analysis of case histories of 48 patients who received inpatient treatment for PHPT in the endocrinological or surgical departments of two large hospitals in Arkhangelsk from 2005 to 2015 was performed. **Results:** Among the revealed cases of PHPT, the symptomatic form of PHPT was the most common (88%). The analysis showed a high frequency of arterial hypertension (AH) (69%) with a more severe course in patients with a mixed form of PHPT. The level of parathyroid hormone (PTH) was higher in patients with AH compared with patients without hypertension and PHPT ($p = 0.008$). Left ventricular hypertrophy was detected in 60% of patients with a mixed form of PHPT. In a mild form, this complication was not observed. The relationship between the level of total blood calcium and PTH and the interventricular septum thickness was revealed by the results of echocardiography ($p = 0.036$ and $p = 0.012$). The inverse relationship between the duration of the QT interval and the level of ionized blood calcium was shown ($p = 0.022$). **Conclusions:** Changes in phosphorus-calcium metabolism provoked by PHPT affect the state of the cardiovascular system, which determines the need for increased attention of various specialists to this type of complications in PHPT, timely indication of treatment, and improvement of the quality of patient's life.

Keywords: primary hyperparathyroidism, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, calcifications, rhythm and conduction disturbances

For citation: Baranova I.A., Zyкова T.A., Baranov A.V. Cardiovascular pathology in different forms of primary hyperparathyroidism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43.

Corresponding author: Irina A. Baranova, baranova.irina2601@gmail.com

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с верхнормальным или повышенным уровнем кальция крови (Са) вследствие развития аденомы или гиперплазии (ПЩЖ) [1]. С начала 1970-х гг. во многих странах благодаря внедрению рутинного анализа на уровень Са крови ПГПТ из разряда редких тяжелых заболеваний перешел в категорию распространенных эндокринных патологий с частотой 1% в популяции, а после 55 лет риск его развития повышается до 2% [1,2]. В настоящее время большинство случаев ПГПТ составляют мягкие формы (80 – 90%), однако в России ПГПТ остается редким заболеванием с преобладанием манифестных форм, требующих оперативного лечения [2, 3].

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о повышенном риске смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ПГПТ, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [3, 4, 5]. Относительный риск смерти от ССЗ при ПГПТ может составлять 1,17 – 1,85 [6]. Результаты ряда исследований показывают, что на фоне ПГПТ повышена частота артериальной гипертензии [5, 6 – 9], гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [10 – 12], отмечаются нарушение диастолической функции левого желудочка [7, 13, 14], кальцинаты в миокарде и клапанах сердца [4, 7, 14], нарушения ритма и проводимости [13, 15 – 17]. Тем не менее, наличие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ в настоящий момент не относится к абсолютным показаниям для хирургического лечения в соответствии с международными рекомендациями по лечению ПГПТ (2014 г.) [18].

Причиной возникновения структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы может быть непосредственное повышение ПТГ или Са крови. ПТГ широко известен как гормон с сердечными и сердечно-сосудистыми свойствами [19]. Рецепторы ПТГ обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов, клетках крови, печени и др. [20]. ПТГ может оказывать прямое действие на кардиомиоциты через активацию протеинкиназы C, что приводит к их гипертрофическому росту [7]. Одним из эффектов ПТГ является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, по данным исследований *in vitro*, ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, связываясь со своими рецепторами в клубочковой зоне надпочечников [21]. Повышенный уровень ПТГ при связывании с рецепторами пейсмейкерных клеток может оказывать положительный хронотропный эффект [22]. Повышение Са вызывает отклонения на электрокардиограмме в виде укорочения интервала QT, удлинения интервалов PR и QRS [3]. Гиперкальциемия может привести к развитию поздних постдеполяризаций, а также к укорочению рефрактерного периода и индукции механизма реэнтри [3]. Однако многие причинно-следственные связи и аспекты патогенеза ССЗ на фоне ПГПТ остаются малоизученными на настоящий момент.

Исследование патологии сердечно-сосудистой системы на фоне ПГПТ в настоящее время является акту-

альным в связи с высоким уровнем смертности и повышенной частотой ССЗ при этом заболевании, что может ухудшать прогноз и качество жизни пациентов.

Цель исследования – изучить частоту и особенности клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ 48 историй болезней пациентов (сплошная выборка), находившихся на стационарном лечении с окончательным диагнозом ПГПТ в эндокринологических и хирургических отделениях ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» и ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» с 2005 по 2015 гг. Критериями включения в исследование являлись возраст (от 18 лет) и окончательный диагноз ПГПТ у пациента, получавшего стационарное лечение по поводу ПГПТ в период с 2005 по 2015 г. За десятилетний период рассчитывалась первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ по количеству госпитализаций по поводу впервые установленного ПГПТ за исследуемый год. Диагноз ПГПТ устанавливался при выявлении повышенного уровня Са крови при двукратном измерении в сочетании с повышением уровня ПТГ. Критериями исключения являлись вторичный и третичный гиперпаратиреоз. При оценке историй болезни изучались анамнез заболевания, жалобы при поступлении, клиническая картина, результаты физикального осмотра, лабораторных анализов и инструментального обследования (электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), холтер-мониторирования). Диагноз манифестной (смешанной, висцеральной, костной) или мягкой формы ПГПТ и показания к оперативному лечению устанавливались на основе международных рекомендаций по лечению ПГПТ (2014 г.) [18].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, 2013). Количественные признаки представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение двух групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, нескольких групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При анализе частот значений признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$) с применением поправки Бонферрони.

Результаты

Первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ в Архангельской области до 2010 г. составляла 2 – 3 случая на 1 млн населения в год, а после 2012 г. отмечалось незначительное увеличение заболеваемости до 11 случаев на 1 млн населения в год. Среди выявленных пациентов с ПГПТ за десятилетний период ($n = 48$) медиана и квартили возраста составили 56,5 [53; 61] лет (min 22 года, max 75 лет), пик заболеваемости наблюдался в возрасте старше 50 лет. Пациенты женского пола составили 96% случаев (46/48), из них в периоде постменопаузы находились

76% пациенток (35/46). Соотношение пациентов мужского и женского пола составило в среднем 1:23.

Среди всех случаев ПГПТ манифестная форма (смешанная, костная и висцеральная) была выявлена в 88% (42/48), мягкая форма – в 12 % случаев (6/48), нормокальциемического варианта ПГПТ не зафиксировано (рис. 1).

Изменения состояния фосфорно-кальциевого обмена и повышение ПТГ на фоне смешанной формы были более выражены в сравнении с другими формами ПГПТ (табл. 1). При клиническом обследовании у пациентов со смешанной формой ПГПТ наблюдались такие редкие осложнения ПГПТ, как коралловидный нефролитиаз, фиброзно-кистозный остеоит и рецидивирующие переломы, а также острый деструктивный панкреатит на фоне тяжелой степени гиперкальциемии. Мягкая форма являлась самой редкой, однако за исследуемый период мы выявили, что частота случаев мягкой формы ПГПТ до 2011 г. составляла 7%, а после 2012 г. увеличилась более чем в 2 раза и достигла 15% случаев.

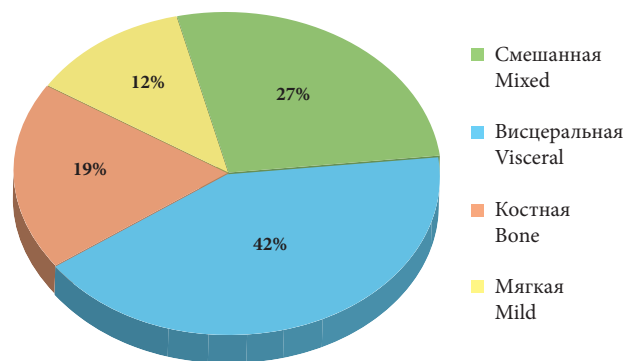


Рисунок 1. Распределение клинических форм ПГПТ по данным ретроспективного анализа в Архангельской области (n = 48), %.

Figure 1. Distribution of clinical forms of PHPT according to the data of a retrospective analysis in the Arkhangelsk region (n = 48), %.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена и частоты артериальной гипертензии среди пациентов с различными формами ПГПТ
Comparative characteristics of phosphorus-calcium metabolism and the frequency of arterial hypertension among patients with different forms of PHPT

	Смешанная Mixed (1)	Костная bone (2)	Висцеральная visceral (3)	Мягкая mild (4)	Уровень Level P*
n	13	9	20	6	
Возраст, лет Age, years	58 [54; 61]	61 [49; 65]	56 [51; 62]	55 [50; 58]	NS
Менопауза, % (абс.) menopause	77% (10)	78% (7)	70% (14)	66% (4)	NS
Ca общий, ммоль/л Ca total	3,01 [2,65; 3,33]	2,89 [2,77; 3,24]	2,78 [2,6; 2,98]	2,5 [2,37; 2,7]	1-4=0,003
Ca++, ммоль/л	1,53 [1,4; 1,73]	1,46 [1,36; 1,6]	1,41 [1,27; 1,55]	1,25 [1,17; 1,47]	NS
ПТГ, пг/мл parathyroid hormone	538 [153; 1174]	175 [128; 580]	234 [172; 376]	166 [116; 316]	NS
Фосфор крови, ммоль/л blood phosphorus	0,8 [0,56; 0,94]	0,85 [0,7; 1,01]	0,84 [0,7; 0,92]	1,0 [0,64; 1,15]	NS
Курение, % (абс.) smoking	15% (2)	11% (1)	10% (2)	16% (1)	NS
Частота АГ, % frequency of AH	92% (12)	67% (6)	60% (12)	50% (3)	NS
Степень повышения АД (I/II/III), абс. the degree of increase in blood pressure	6/3/3	5/1/0	11/1/0	3/0/0	NS
Частота АГ терапии, % frequency of AH	75% (9)	83% (5)	75% (9)	67% (2)	NS

Примечание: NS – незначимые отличия. Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, сравнения частот – с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. 1 – 4 – Сравнение между смешанной и мягкой формами. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,0085$.

Notes: NS – not significant differences. * Comparison of quantitative data in several groups in patients with PGPT was performed using the Kruskal-Wallis criterion. Aposteriori pairwise comparisons between the groups were made using the Mann-Whitney criterion with the Bonferroni correction, frequency comparisons were made using the χ^2 criterion with the Yates correction. 1 – 4 – Comparison between mixed and soft forms. The statistically significant level of P in pairwise comparisons was assumed to be the level of $P < 0.0085$.

При изучении состояния сердечно-сосудистой системы у группы пациентов с ПГПТ наиболее часто наблюдалась АГ, которая была диагностирована в 69% случаев (33/48) [23], у пациентов с манифестной формой ПГПТ частота ее составила 71% (30/42), а с мягкой формой – 50% (3/6), без статистически значимых отличий ($p = 0,55$) [24]. На фоне смешанной формы заболевания АГ была диагностирована у 92% пациентов (12/13), у четырех пациентов из них наблюдалось стойкое повышение АД до 3-й степени (табл. 1), что не было выявлено при других формах. Антигипертензивную терапию по данным историй болезни получали 69,6% пациентов с АГ на фоне ПГПТ (23/33), статистически значимых отличий в её частоте среди различных форм ПГПТ не обнаружено. Комбинированная трёхкомпонентная терапия была назначена 26% пациентов (6/23), большинство из них имели смешанную форму ПГПТ (4/6), а у пациентов с мягкой формой использовалась только однокомпонентная терапия ингибиторами АПФ (3/6) [23]. Уровень ПТГ был статистически значимо выше среди пациентов с ПГПТ и АГ в сравнении с пациентами без АГ (табл. 2).

Гипертрофия левого желудочка по результатам ЭхоКГ была диагностирована у 60% обследованных пациентов (9/15) по данным историй болезни [24]. Медиана и квартили толщины межжелудочковой перегородки (МЖП)

составили 10,5 мм [9; 13], задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) 11 мм [9; 13]. Отмечено, что среди пациентов с установленной ГЛЖ ($n = 9$) медиана и квартили возраста составили 61 лет [57; 70], все пациенты имели женский пол, смешанную форму ПГПТ и АГ в анамнезе. Пациенты без ГЛЖ ($n = 7$) также имели женский пол, у них наблюдалась манифестная форма ПГПТ (смешанная – 29%, костная – 29%, висцеральная – 42%) и АГ в анамнезе в 57% случаев (4/7), медиана и квартили возраста составили 56 лет [47; 61], без значимых отличий с группой пациентов с ГЛЖ. По результатам корреляционного анализа выявлена зависимость толщины МЖП с уровнем Са общего и ПТГ у обследованных пациентов ($r = 0,303$, $p = 0,036$ и $r = 0,444$, $p = 0,012$, $n = 15$).

Кальцинаты в области аортального клапана и задней створки митрального клапана по данным ЭхоКГ выявлены в двух случаях (13%) – на фоне смешанной формы ПГПТ (2/15) и гиперкальциемии > 3 ммоль/л.

По результатам ЭКГ медиана и квартили интервала QT составили 0,36с [0,34; 0,38] ($n = 48$), выявлена зависимость длительности интервала QT от уровня Са⁺⁺ крови ($r = -0,381$, $p = 0,022$, $n = 48$, тест Спирмена) [23]. АВ-блокада I степени наблюдалась в небольшом проценте случаев (4%) у пациентов со смешанной формой на фоне гиперкальциемии средней степени тяжести

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии
Comparative characteristics of indicators of phosphorus-calcium metabolism in patients with PGPT, depending on the presence or absence of arterial hypertension

	Наличие АГ <i>The presence of AH</i>	Отсутствие АГ <i>Absence AH</i>	Уровень <i>Level</i> p^*
n	33	15	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	57 [54; 61]	50 [46; 61]	NS
ИМТ, <i>body mass index kg/m²</i>	27,9 [24,6; 33,4]	24,7 [22,7; 31,2]	NS
Женщины в менопаузе <i>menopausal woman</i>	79% (26)	60% (9)	NS
Са общий, ммоль/л Гиперкальциемия <i>hypercalcemia</i> :	2,88 [2,65; 3,2]	2,75 [2,6; 3,01]	NS
1 степени (< 3 ммоль/л)	21 (64%)	12 (80%)	
2 степени ($3 - 3,5$ ммоль/л)	6 (18%)	3 (20%)	
3 степени ($> 3,5$ ммоль/л)	6 (18%)	0 (0%)	
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,53 [1,4; 1,73]	1,46 [1,36; 1,6]	NS
ПТГ, пг/мл <i>parathyroid hormone</i>	247 [172; 799]	148 [103; 229]	$P=0,008$
Фосфор крови, ммоль/л <i>blood phosphorus</i>	0,81 [0,66; 0,92]	0,89 [0,71; 0,99]	NS

Примечание: NS – не значимые отличия. * Сравнение количественных данных в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, сравнения частот проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,05$.

Notes: NS – not significant differences. * Comparison of quantitative data in groups was carried out using the Mann-Whitney criterion, frequency comparisons were carried out using the χ^2 criterion with the Yates correction. The statistically significant level of P in pairwise comparisons was assumed to be the level of $P < 0.05$.

(Са общий >3 ммоль/л). Нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса зарегистрированы в 8% случаев (4/48), по левой ножке пучка Гиса (передней ветви) – в 6% случаев (3/48), полная блокада левой ножки пучка Гиса не была выявлена ни в одном из случаев. Суправентрикулярные нарушения ритма наблюдались в 6% случаев (3/48) на фоне манифестной формы ПГПТ, желудочковая экстрасистолия – в 15% случаев (7/48) у 5 пациентов с манифестной формой ПГПТ и двух пациентов с мягкой формой.

Острые коронарные события наблюдались в анамнезе у 6% пациентов с манифестной формой ПГПТ (3/48), трое пациентов перенесли инфаркт миокарда, двое из них имели в анамнезе ишемический инсульт (4%) [24]. Также нами были оценены некоторые метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ, которые могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ. Была отмечена высокая частота выявления избыточной массы тела или ожирения (62,5%), дислипидемии (73%) и сахарного диабета 2 типа (20%).

Обсуждение

Обнаруженная низкая заболеваемость ПГПТ и преобладание манифестных форм (почти 90%) показывают, что ПГПТ в Архангельской области остается редким заболеванием, выявляемым на поздних стадиях с тяжелыми осложнениями, что связано с отсутствием исследования кальция крови в рутинной биохимической практике в России. По данным эпидемиологических исследований мира заболеваемость ПГПТ составляет от 4 до 188 случаев на 100 тыс. населения в год, а 80 – 90% случаев ПГПТ составляют мягкие формы без клинических симптомов заболевания [2, 25]. В группе выявленных пациентов с ПГПТ наблюдалось преобладание женщин в постменопаузальном периоде, которые относятся к основной группе риска развития ПГПТ, что совпадает с данными других исследователей [25]. Соотношение мужчин и женщин по результатам нашего исследования составило 1:23, тогда как в странах Западной Европы и США на 1 мужчину приходится 3 – 5 женщин с ПГПТ [26].

Высокая частота АГ у пациентов с ПГПТ в нашем исследовании сходна с результатами других исследований, где её частота составляла от 40 до 65% в основном среди пациентов с клинически выраженным ПГПТ [4,8,12]. Пациенты с АГ имели статистически значимо более высокий уровень ПТГ, который может иметь влияние развитие этого сердечно-сосудистого осложнения на фоне ПГПТ, о чём сообщают и другие авторы. Наиболее высокая частота АГ (93%) и повышения АД до 3-й степени наблюдались на фоне смешанной формы ПГПТ, по нашему мнению, в связи с более высокими уровнями ПТГ и Са крови на фоне этой формы и более тяжёлым клиническим течением. Однако, несмотря на более выраженные изменения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с манифестной формой ПГПТ, значимых отличий по частоте АГ по сравнению с мягкой формой на фоне легкой гиперкальциемии получено не было, что наблюдалось в других работах. По данным российского исследования с участием 65 пациентов с ПГПТ частота АГ составила 54,8% на фоне манифестной формы (первая группа) и 50% – на фоне мягкой формы (вторая группа), без значи-

мых различий [13]. Однако авторы отметили, что в первой группе преобладали пациенты с АГ II степени повышения АД (71%), а во второй группе – с АГ I степени (65%). Tordjman К.М. и соавт. [8] обнаружили одинаковую частоту АГ как у пациентов с гиперкальциемией на фоне манифестной формы ПГПТ, так и при нормокальциемическом варианте ПГПТ, что требует дальнейших исследований для изучения механизмов развития АГ на фоне этой патологии.

Среди пациентов, у которых была проведена ЭхоКГ, была выявлена достаточно высокая частота ГЛЖ, одного из основных предикторов риска смерти от ССЗ. По результатам Stefanelli Т. и соавт. было выявлено ещё более частое развитие ГЛЖ на фоне ПГПТ: в 82% случаев наблюдалась гипертрофия МЖП, в 78% – гипертрофия ЗС ЛЖ [11, 13], хотя другие авторы сообщают о более низкой частоте этого осложнения [12]. Все пациенты с ГЛЖ нашей группы имели АГ в анамнезе, тем не менее некоторые исследователи отмечают высокую частоту ГЛЖ на фоне ПГПТ даже при отсутствии АГ. Piovesan А. и соавт. продемонстрировали значительно больший индекс массы миокарда ЛЖ среди пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля, без различий по возрасту, полу и уровню АД [27]. Ряд исследований показали положительный эффект хирургического лечения ПГПТ в виде уменьшения ГЛЖ у пациентов после снижения уровня Са и ПТГ [11,13,28], что в дальнейшем может снизить смертность от ССЗ у пациентов с ПГПТ.

В ряде клинических исследований обнаружена высокая частота выявления кальцинатов при выполнении ЭхоКГ у пациентов с ПГПТ [11 – 13]. В одном из них кальцинаты в аортальном клапане зафиксированы в 63% случаев, в митральном клапане – в 49% случаев, значимо превышая частоту их выявления в контрольной группе (12% и 15% соответственно) [11]. По данным Langle F. и соавт. кальцинаты в клапанных структурах или в миокарде наблюдались в 78% случаев, а также отмечена связь между степенью выраженности кальцинатов и ГЛЖ ($p=0,005$) [12]. По нашим данным, частота выявления кальцинатов оказалась намного ниже результатов литературных данных, что, вероятнее всего, связано с небольшим числом выполненных ЭхоКГ исследований ($n=15$).

Исследований, посвящённых изучению нарушений ритма и проводимости на фоне ПГПТ, мы обнаружили не так много. По нашим данным выявлена невысокая частота нарушений проводимости сердца у пациентов с ПГПТ в сравнении, например, с данными Вороненко И.В. (2009), где частота АВ-блокады I-й степени составила 25,8% среди пациентов с манифестным ПГПТ и 8,8% – с мягкой формой, частота блокады правой ножки пучка Гиса – 9,7% и 8,8% соответственно, частота блокады передней ветки левой ножки пучка Гиса – 22,6% и 8,8% соответственно [13]. Данные о нарушениях ритма сердца на фоне ПГПТ встречаются в основном в виде отдельных клинических случаев [15, 16]. Электрофизиологические механизмы, которые лежат в основе нарушений ритма при ПГПТ, ещё до конца не изучены, но, несомненно, гиперкальциемия может вызывать жизнеугрожающие нарушения ритма и требовать хирургического вмешательства для их предотвращения [3].

Практически две трети пациентов с ПГПТ в нашем исследовании имели избыточную массу тела или ожирение различных степеней, дислипидемию, а в 20% случаев наблюдались нарушения углеводного обмена, что отмечается другими авторами и может увеличивать риск развития ССЗ, оказывая негативное влияние на долгосрочный прогноз жизни пациентов с ПГПТ.

Среди исследуемой группы паратиреоидэтомия была проведена у 90% (43/48) пациентов (37 пациентов с манифестными формами и 6 пациентов с мягкой формой ПГПТ). В соответствии с гистологической структурой в 42 случаях (97%) наблюдалась аденома ПЩЖ, в одном случае (3%) – гиперплазия ПЩЖ, случаев рака зафиксировано не было. В пяти случаях операция не была выполнена по причине направления в центральные медицинские научные центры (n = 4) или отказа пациента (n = 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2010. – Т.13(1). – С. 13-18. DOI: 10.14341/osteo2010113-18
2. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2010. – Т.13, №3. – С.13-18. eLIBRARY ID: 16972569
3. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2006. – Т.9, №2. – С.33-41. eLIBRARY ID: 12881459
4. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raim O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – V. 177(6). – P. R297–R308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485
5. Walker M.D., Silverberg S.J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. // *J Endocrinol Invest*. – 2008. – V. 31(10). – P. 925–931. DOI: 10.1007/BF03346443
6. Hedbäck G., Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. // *Eur J Clin Invest*. – 1998. – V. 28(4). – P. 271-6. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x
7. Anderson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. // *Europ Heart J*. – 2004. – V.25 (20). – P. 1776–1787. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
8. Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E., Osher E., Shenkerman G., et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – V. 162. – P. 925–933. DOI:10.1530/EJE-09-1067
9. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Garg J., Patel N.C., Figueredo V.M. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – V.227. – P. 335–337. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080

Выводы

Таким образом, у пациентов с ПГПТ выявлена достаточно высокая частота такой сердечно-сосудистой патологии, как артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка с превалированием на фоне смешанной формы ПГПТ, а также могут обнаруживаться кальцинаты клапанов сердца и нарушения ритма и проводимости. Требуется дальнейшее изучение связи изменения фосфорно-кальциевого обмена на фоне развития различных форм ССЗ при ПГПТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Rozhinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G., Vasilyeva T.O. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(1):13-18 (in Russ.) DOI: 10.14341/osteo2010113-18
2. Rozhinskaya L.Ya., Rostomyan L.G., Mokrysheva N.G., Mirnaja S.S., Kirdjankina N.O. Epidemiologic aspects of primary hyperparathyroidism in Russia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(3):13-18. (in Russ.) eLIBRARY ID: 16972569
3. Voronenko I.V., Syркиn A.L., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2006;9(2):33-41 (in Russ.) eLIBRARY ID: 12881459
4. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raim O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2017;177(6): R297–R308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485
5. Walker M.D., Silverberg S.J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31(10): 925–931. DOI: 10.1007/BF03346443
6. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(4):271-6. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x
7. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-87. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
8. Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E., Osher E., Shenkerman G., et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162: 925–933. DOI:10.1530/EJE-09-1067
9. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Garg J., Patel N.C., Figueredo V.M. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. *International Journal of Cardiology*. 2017; 227: 335–337. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080

10. Silverberg S.J. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. // *J Clin Endocrinol and Metabolism*. – 2000. – V. 85(10). – P. 3513–3514. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6927
11. Stefenelli T., Mayr H., Bergler-Klein J., Globits S., Woloszczuk W., Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. // *Am J Med*. – 1993. – V. 95(2). – P. 197–202. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90260-v
12. Längle F, Abela C, Koller-Strametz J., Mittelböck M., Bergler-Klein J., et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. // *World J Surg*. – 1994. – V.18(4). – P. 619–624. DOI: 10.1007/BF00353780
13. Вороненко И. В., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – № 55 (3). – С. 25–29
14. Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J., Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. // *Surgery*. – 2005. – V. 137(6). – P.632–8. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.001
15. Kiewiet R.M., Ponssen H.H., Janssens E.N., Fels P.W. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. // *Netherland Journal of Medicine*. – 2004. – V. 62. – P. 94–96.
16. Pepe J., Curione M., Morelli S., Colotto M., Varrenti M., et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – V. 43(2). – P. 208–214. DOI:10.1111/eci.12038
17. Chang C.J., Chen S.A., Tai C.T., Yu W.C., Chen Y.J., et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2000. – V. 23 (4 Pt 1). – P. 534–537. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x
18. Eastell R., Brandi M. L., Costa A. G., D'Amour P., Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – V. 99. – P. 3570–3579. DOI: 10.1210/jc.2014-1414
19. Schluter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. // *Cardiovascular Research*. – 1998. – V. 37. – P. 34–41. DOI:10.1016/S0008-6363(97)00194-6
20. Rashid G., Bernheim J., Green J., Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. // *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. – 2007. – V. 292. – F1215–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00406.2006
21. Рунова Г. Е., Фадеев В.В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе. // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, №4. – С. 282–293. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293
22. Shimoyama M., Ogino K., Furuse Y, Uchida K., Kinugasa Y., et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2001. – V. 38. – P. 491–499. DOI: 10.1097/00005344-200110000-00001
23. Баранова И.А. Первичный гиперпаратиреоз: заболеваемость, клиническая картина и лечение в Архангельской области: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.02. – Сев.гос. мед. университет, Архангельск, 2020 – 159 с.
10. Silverberg S.J. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol and Metabolism*. 2000; 85(10): 3513–3514. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6927
11. Stefenelli T., Mayr H., Bergler-Klein J., Globits S., Woloszczuk W., Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med*. 1993; 95(2):197–202. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90260-v
12. Längle F, Abela C, Koller-Strametz J., Mittelböck M., Bergler-Klein J., et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg*. 1994;18(4): 619–624. DOI: 10.1007/BF00353780
13. Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syркин A.L. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):25–29 (in Russ.) DOI: 10.14341/probl200955325-29
14. Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J., Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005; 137(6):632–8. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.001
15. Kiewiet R.M., Ponssen H.H., Janssens E.N., Fels P.W. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Netherland Journal of Medicine*. 2004; 62: 94–96. PMID: 15209475.
16. Pepe J., Curione M., Morelli S., Colotto M., Varrenti M., et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013; 43(2): 208–214. DOI:10.1111/eci.12038
17. Chang C.J., Chen S.A., Tai C.T., Yu W.C., Chen Y.J., et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23 (4 Pt 1): 534–537. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x
18. Eastell R., Brandi M. L., Costa A. G., D'Amour P., Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3570–3579. DOI: 10.1210/jc.2014-1414
19. Schluter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular Research*. 1998; 37: 34–41. DOI:10.1016/S0008-6363(97)00194-6
20. Rashid G., Bernheim J., Green J., Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. 2007; 292: F1215–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00406.2006
21. Runova G.E., Fadeev V.V. Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. *Arterial hypertension*. 2017;23(4):282–293 (in Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293
22. Shimoyama M., Ogino K., Furuse Y, Uchida K., Kinugasa Y., et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38: 491–499. DOI: 10.1097/00005344-200110000-00001
23. Baranova I.A. Primary hyperparathyroidism: morbidity, clinical picture and treatment in the Arkhangelsk region: dis. ... cand.med. 14.01.02. – Northern State Medical University, Arkhangelsk, 2020 – 159 p. (in Russ.)

24. Баранова И.А., Зыкова Т.А., Сергеева О.А. Сравнительный анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза по результатам госпитализаций и скрининга на гиперкальциемию в Архангельской области // *Медицинский вестник Юга России*. – 2019. – Т.10, № 4. – С. 36-42. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42
25. Рожинская Л.Я., Ростомьян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. // *Лечащий врач*. – 2010. – №11. – С. 50-56. eLIBRARY ID: 21671686
26. Miller B.S., Dimick J., Wainess R., Burney R.E. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. // *World J Surg*. – 2008. – V.32(5). – P.795-9. DOI: 10.1007/s00268-007-9427-2
27. Piovesan A., Molineri N., Casasso F., Emmolo I, Ugliengo G, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. // *Clin Endocrinol*. – 1999. – V. 50 (3). – P. 321–328. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00651.x
28. McMahon D.J., Carrelli A., Palmeri N., Zhang C., Di Tullio M., et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – V. 100(12). – P. 4399–4407. DOI:10.1210/jc.2015-3202
24. Baranova I.A., Zyкова T.A., Sergeeva O.A. Comparative analysis of clinical manifestations of primary hyperparathyroidism by results of hospitalizations and screening for hypercalcemia in the Arkhangelsk region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):36-42. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42
25. Rozhinskaya LYa, Rostomyan LG, Mokrysheva NG, Mirnaja S.S., Kirdjankina N.O. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Lechashii vrach*. 2010; 11: 50-56. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21671686
26. Miller B.S., Dimick J., Wainess R., Burney R.E. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32(5):795-9. DOI: 10.1007/s00268-007-9427-2
27. Piovesan A., Molineri N., Casasso F., Emmolo I, Ugliengo G, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol*. 1999; 50 (3): 321–328. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00651.x
28. McMahon D.J., Carrelli A., Palmeri N., Zhang C., Di Tullio M., et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100(12): 4399–4407. DOI:10.1210/jc.2015-3202

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна, врач-эндокринолог, лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Зыкова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: 632739@mail.ru.

Баранов Александр Васильевич, к.м.н., научный сотрудник ЦНИЛ, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0002-3543-1738; e-mail: baranov.av1985@mail.ru.

Information about the authors

Irina A. Baranova, endocrinologist, laboratory assistant at the Central Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Tatyana A. Zyкова, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the course of endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: 632739@mail.ru.

Alexander V. Baranov, Cand. Sci. (Med.), researcher of the Central Research Institute, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3543-1738; e-mail: baranov.av1985@mail.ru.

Вклад авторов:

И.А. Баранова – поиск и анализ данных, подготовил первый вариант статьи;

Т.А. Зыкова – разработала концепцию и дизайн исследования;

А.В. Баранов – редактирование статьи и ее окончательное отвержение.

Authors' contribution:

Irina A. Baranova – data search and analysis, prepared the first version of the article;

Tatyana A. Zyкова – developed the concept and design of the study;

Alexander V. Baranov – editing the article and its final curing.

Получено / Received: 01.06.2021

Принято к печати / Accepted: 22.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
УДК: 618.2-06.18.001.7
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-44-49

Дисфункция лонного сочленения как одна из актуальных проблем современного акушерства

А.А. Борщева, Г.М. Перцева, Н.А. Алексеева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: проанализировать течение и исход беременности при дисфункции лонного сочленения. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ течения беременности и исхода родов у женщин с дисфункцией лонного сочленения за 2016 – 2019 гг. В результате получены данные клинического течения беременности и родов у 75 женщин с дисфункцией лонного сочленения. Всем женщинам проводились рутинные клинические, биохимические исследования, ультразвуковая диагностика (УЗИ), доплерометрия (ДПМ) и кардиотокография (КТГ), УЗИ лонного сочленения. Анализ всех вышеуказанных параметров проводился по данным историй родов за 2016 – 2018 гг. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. **Результаты:** клинические проявления, а также изменения при УЗИ стали основным фактором в принятии решения о методе родоразрешения. Всех пациенток с ДЛС второй степени родоразрешили путём планового кесарева сечения в 39 – 40 недель. Женщины с первой степенью дисфункции лонного сочленения рожали естественным путём. При УЗИ в послеродовом периоде ни у одной женщины не выявлено увеличение диастаза лонного сочленения. У всех родильниц послеродовый период протекал без осложнений. **Заключение:** учитывая, что дисфункция лонного сочленения является серьёзным осложнением и в ряде случаев может приводить к тяжёлым последствиям в послеродовом периоде, к необходимости оперативного лечения и последующей длительной реабилитации, с целью раннего выявления дисфункции лонного сочленения целесообразным будет в обязательном порядке проводить УЗИ лонного сочленения, являющегося «золотым стандартом» диагностики данной патологии, всем беременным во время проведения скрининговых УЗИ.

Ключевые слова: беременность, роды, лонное сочленение, симфизопатия, симфизит, разрыв лонного сочленения, дисфункция лонного сочленения

Для цитирования: Борщева А. А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Дисфункция лонного сочленения как одна из актуальных проблем современного акушерства. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-44-49.

Контактное лицо: Алла Александровна Борщева, Aborsheva@rostov.ru.

Dysfunction of the symphysis as one of the actual problems of modern obstetrics

A.A. Borscheva, G.M. Pertseva, N.A. Alekseeva

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

Objective: To analyze the factors of the course and outcome of pregnancy in women with pubic joint dysfunction (DLS). **Materials and Methods:** The authors performed a retrospective analysis of the course of pregnancy and the outcome of childbirth in women with pubic joint dysfunction (DLS) observed in 2016 – 2019. As a result, data on the clinical course of pregnancy and childbirth in 75 women with DLS were obtained. All women underwent routine clinical and biochemical examinations, ultrasound diagnostics (US), dopplerometry (DPM), and cardiotocography (CTG). The analysis of all the above parameters was carried out according to the data of birth histories for 2016-2018. Statistical processing of the obtained results was carried out using the programs Statistica 10 and Microsoft Excel 2013. **Results:** Clinical manifestations, as well as changes in ultrasound data, became the main factor in deciding on the method of delivery. All patients with second-degree DLS delivered by elective Caesarean section at 39 – 40 weeks of gestation. Women with the first degree of DLS had a vaginal birth. Ultrasound examination in the postpartum period did not reveal an increase in the diastasis of the pubic joint in any woman. All the postpartum women had no complications during the postpartum period. **Conclusion:** DLS is a serious complication, which can lead to serious consequences in some cases in the postpartum period. It may require surgical treatment and subsequent long-term rehabilitation. For early diagnostics of DLS, it may be advisable to conduct a mandatory ultrasonic examination of the pubic joint, which is the “gold standard” for the diagnosis of this pathology, to all patients during screening ultrasonic examination.

Keywords: pregnancy, childbirth, pubic articulation, symphysis, rupture of symphysis, symphysis dysfunction

For citation: Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Dysfunction of the pubic joint as one of the actual problems of modern obstetrics. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-44-49.

Corresponding author: Alla A. Borshcheva, Aborsheva@rostov.ru.

Введение

Вынашивание и рождение плода возможно благодаря серьёзным изменениям в организме женщины, которые происходят под влиянием ряда гормонов. С 12-й недели беременности плацента начинает вырабатывать релаксин в нарастающей концентрации [1,2]. Известно, что релаксин способствует разрушению коллагена в лобковом симфизе и, соответственно, расхождению и размягчению сустава и поддерживающих его связок [3,4]. Такие изменения в лонном сочленении продолжают происходить на протяжении всей беременности. При физиологически протекающей беременности данное расхождение незначительно и составляет 2 – 3 мм к концу третьего триместра беременности, носит адаптационный характер с целью увеличить диаметр выхода из малого таза и тем самым облегчить беспрепятственное прохождение плода через родовой канал [4, 5]. Однако при чрезмерном расслаблении сустава возникает его нестабильность, появляются дискомфорт и боли [6]. Данное состояние называется дисфункцией лонного сочленения (ДЛС). Физиологически протекающая беременность способствует смещению центра тяжести беременной женщины кзади ввиду увеличения поясничного лордоза, что также повышает нагрузку на лобковый симфиз [5,6]. Этиология возникновения ДЛС до сих пор точно не установлена. По данным литературы, факторами риска развития дисфункции лонного сочленения могут выступать возраст до 25 и после 40 лет, курение, тяжёлая физическая работа в период беременности, наличие плохой осанки, значительная прибавка в весе или дефицит массы тела, многоплодие, перенесённый в детстве рахит, повторяющиеся вывихи, асимметрия таза, увеличивающаяся во время беременности, воспалительные заболевания мочевыводящей системы (ВЗМС) [5, 6, 7]. Ряд авторов особое внимание уделяет ВЗМС как основному фактору, приводящему к ДЛС из-за наличия почечных потерь кальция и магния, что нарушает минеральный обмен в организме женщины и способствует деминерализации костной ткани [6]. Клиника дисфункции лонного сочленения обычно возникает после 27 – 30 недель беременности и проявляется в виде болевого ощущения в области лонного сочленения, которое усиливается при изменении положения тела или активности и уменьшается при отдыхе [8,9]. Характерным признаком для ДЛС у беременной является появление характерной «утиной» походки [8, 9]. Случаи появления тазовой боли в первом и втором триместре беременности достаточно редки [9]. Золотым стандартом в диагностике дисфункции лонного сочленения является проведение УЗИ в динамике с целью мониторинга прогрессирования процесса, а также проведение оценки болевого ощущения по десятибалльной шкале и провокационных тестов (Тренделенбург) [6, 8]. По данным УЗИ, различают три степени расхождения лобкового симфиза. Первой степени соответствует диастаз лонного сочленения в 5 – 8 мм, второй степени – диастаз в 8 – 10 мм, третьей степени – диастаз более 10 мм [6, 8]. Крайней степенью расхождения лонного сочленения более 10 мм является разрыв лобкового симфиза [6]. Также для диагностики ДЛС проводится рентгенография таза в прямой про-

екции, а для более детального обследования не только костей лонного сочленения, но и связочного аппарата рекомендовано проведение МРТ или КТ [9, 10]. Однако при беременности эти исследования требуют особого обоснования. По данным литературы, выраженность болевого синдрома при ДЛС не всегда соответствует степени диастаза лонного сочленения ввиду субъективного ощущения боли каждой женщиной [10, 11]. Указано, что корреляционная зависимость прослеживается при ДЛС 3-й степени [10]. При каждой из трёх степеней расхождения лонного сочленения можно выделить характерную клиническую картину. При первой степени диастаза, как правило, изменения в лобковом симфизе можно выявить только с помощью ультразвукового или рентгенологического исследования, поскольку беременные не предъявляют жалоб [10, 11]. Диастаз лонного сочленения второй степени клинически проявляется болевыми ощущениями в крестцовой и лонной области, усиливающимися при ходьбе [10,11]. Диастаз лонного сочленения третьей степени чаще всего осложнён разрывом симфиза, из-за чего наблюдаются характерные симптомы в виде сильных болей в крестцовой и лонной областях и невозможность совершать активные движения в нижних конечностях [10, 11]. Как правило, дисфункция лонного сочленения не является смертельно опасным осложнением беременности, но при сопутствующем разрыве влагалища, матки или тазового дна повышается вероятность развития геморрагического шока и анемии, которые являются факторами риска неблагоприятного исхода беременности как для матери, так и для плода [12, 13]. Ввиду этого необходим динамический мониторинг за состоянием лонного сочленения на протяжении всей беременности как у женщин группы риска возникновения ДЛС, так и у женщин, у которых впервые на ультразвуковом исследовании в течение беременности были отмечены изменения в лобковом симфизе, поскольку степень диастаза лонного сочленения к концу беременности является одним из критериев выбора метода родоразрешения. Большинству беременных с дисфункцией лонного сочленения рекомендовано назначение консервативной терапии данного состояния в виде ношения специального бандажа, способствующего уменьшению расстояния между лонными костями, приема анальгезирующих препаратов с целью купирования болевого синдрома, приёма препаратов кальция, магния и витамина D и проведения физиотерапевтических методов (УФО) [10, 11, 14, 15]. Строгий постельный режим оправдан для беременных с расхождением лонного сочленения 3-й степени ввиду высокого риска разрыва лобкового симфиза и сопутствующих осложнений [10, 14, 15]. Ряд исследователей утверждает, что постоянное ношение бандажа беременными с ДЛС уменьшало степень диастаза лонного сочленения на 2 – 4 мм, что давало возможность проведения родоразрешения через естественные родовые пути. У беременных с ДЛС, не носивших бандаж, родоразрешение проводилось путём операции кесарева сечения [10, 11]. При неэффективности консервативной терапии ДЛС беременным с диастазом лонного сочленения более 3 – 5 см, а также при наличии таких осложнений, как разрывы крестцово-подвздошного сочленения и урологические расстройства, показано проведение оперативного лече-

ния, заключающегося в хирургической фиксации лобкового симфиза при помощи внутреннего остеосинтеза с использованием пластин и винтов [10, 12, 14, 16]. С целью исключения риска повторного смещения костей и несостоятельности остеосинтеза некоторые авторы предлагают удалить повреждённый хрящ, находящийся между симфизом [9, 10]. Описаны исследования успешного консервативного лечения диастаза лонного сочленения в 5 – 9,5 см, однако следует учитывать, что такие случаи единичны и сохраняется высокий риск болевого синдрома и остаточного диастаза в будущем, что может спровоцировать склероз в симфизе и различные функциональные нарушения [13, 16]. Наоборот, некоторые авторы настаивают на раннем оперативном лечении диастаза лонного сочленения с целью предупреждения сохранения тазовых болей и функциональных нарушений в лобковом симфизе [17]. Оперативное вмешательство выполняется одномоментно по экстренным показаниям в случае открытого повреждения лобкового симфиза, осложнённого сопутствующим повреждением влагалища, матки или наличия объемных гематом в области лонного сочленения [12, 14]. Решение о выборе вида родоразрешения для каждой беременной с ДЛС, помимо наличия сопутствующего акушерского или экстрагенитального риска, основано на степени расхождения лонного сочленения. Так, при первой степени диастаза лонного сочленения, невыраженном болевом синдроме, отсутствии акушерских противопоказаний показано проведение родоразрешения через естественные родовые пути [8, 10, 11]. Родоразрешение при второй степени диастаза лонного сочленения в основном проводится путём кесарева сечения [8, 10, 11]. При третьей степени диастаза лонного сочленения рекомендовано проведение родоразрешения путем операции кесарево сечение даже при отсутствии акушерской или экстрагенитальной патологии, из-за высокого риска разрыва лобкового симфиза [8, 6, 10, 11].

Цель исследования – проанализировать аспекты течения беременности и её исходы при дисфункции лонного сочленения (ДЛС) и привести краткий обзор имеющейся по этой патологии литературы.

Материалы и методы

Был проведён ретроспективный анализ течения беременности и исхода родов у женщин с ДЛС за 2016 – 2019 гг. Анализ проводился по материалам родильного отделения одной из больниц г. Ростова-на-Дону. В результате получены данные о течении беременности и родов у 75 женщин с ДЛС. Всем женщинам проводились рутинные клинические, биохимические, а также инструментальные (ультразвуковая диагностика (УЗИ), доплерометрия (ДПМ) и кардиотокография (КТГ)) методы исследования плода в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов малого таза с определением массы и размеров плода, места расположения плаценты, структуры плаценты, индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и других стандартных параметров выполнялись

с помощью ультразвуковой диагностической системы APLIO MX производства TOSHIBA MEDICAL SISTEM, Япония, 2015 г., с помощью трансвагинального и абдоминального датчиков, с частотой 5 и 6,5 МГц в режимах серой шкалы. Пациенткам изучаемой группы также проводились УЗИ состояния лонного сочленения и консультация травматолога. Показаниями для данных исследований являлись неприятные ощущения в области симфиза при движении и при пальпации, изменение походки. Специальной подготовки к УЗИ лонного сочленения не проводилось. Исследование выполнялось в положении пациентки лежа на спине. КТГ-исследование проводилось с помощью мониторов медицинских фетальных матери и плода G6B Plus (2017 г.). Анализ всех вышеуказанных параметров проводился по данным историй родов за 2016 – 2019 гг. В изучаемой документации имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывалась частота встречаемости признаков (в %). Статистическая значимость различий в частоте встречаемости признаков оценивалась по критерию хи-квадрат Пирсона. Различия между группами считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При анализе вышеуказанной документации получены следующие данные. За указанный период родоразрешены 15072 женщины. С ДЛС было 75 (0,50%) беременных. В 2016 г. из 3773 родов с ДЛС было 10 (0,27%) женщин; в 2017 г. из 3737 родов с ДЛС было 23 (0,62%) пациентки. В 2017 г. количество женщин с дисфункцией лонного сочленения увеличилось по сравнению с 2016 г. (увеличение числа женщин с ДЛС по сравнению с 2016 г. статистически значимо, $p = 0,022$). Значимое увеличение количества пациенток с ДЛС по сравнению с 2016 г. отмечено также и в 2018 и 2019 гг. В 2018 г. из 3999 родов с ДЛС родоразрешено 22 (0,55%) женщины ($p = 0,049$), в 2019 г. из 3563 родов с ДЛС родоразрешено 20 (0,56%) пациенток ($p = 0,046$). Однако в 2017 – 2019 гг. количество пациенток с указанной патологией оставалось относительно стабильным. В 2016 г. все пациентки (100%) с ДЛС были родоразрешены путем кесарева сечения (КС). В 2017 г. 19 (82,61%) женщинам проведено КС, 4 (17,3%) пациентки родили через естественные родовые пути (ЕРП). В 2018 г. 17 (77,27%) женщинам выполнено КС, 5 (22,73%) – родили через ЕРП; в 2019 г. самостоятельно родили 5 (25,00%) женщин, КС выполнено 15 (75,00%) пациенткам. Указанные данные представлены в табл. 1.

Возраст женщин с ДЛС составил 22 – 35 лет. Первородящих женщин было 57 (76,00%), повторнородящих – 18 (24,00%). (рис. 1).

Из экстрагенитальной патологии как у первородящих, так и у повторнородящих регистрировали вегетососудистую дистонию (ВСД), нейроциркуляторную дистонию (НЦД), хронический пиелонефрит, нефроптоз. У двух повторнородящих женщин до и во время беременности были выявлены миоматозные узлы небольших размеров (до 2 – 3 см в диаметре), роста узлов во время беременности не отмечалось. У 6 (8,00%) первородящих пациенток имелась корригированная акушерским песса-

Таблица / Table 1

Количество родов и пациенток с ДЛС, родоразрешённых за 2016 – 2019 гг.
Number of deliveries and patients with DLS delivered in 2016 – 2019

Годы Years	Общее количество родов Number of births	Количество женщин с ДЛС Number of women with DLS	Количество родоразре- шенных с ДЛС путем КС Number of births delivered by CS	Количество родоразрешенных с ДЛС через ЕПП Number of births delivered through EPP
2016	3773	10 (0,27%)	10 (100%)	0 (0,00%)
2017	3737	23 (0,62%)	19 (82,61%)	4 (17,39%)
2018	3999	22 (0,55%)	17 (77,27%)	5 (22,73%)
2019	3563	20 (0,56%)	15 (75,00%)	5 (25,00%)

рием истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). У 12 (16,00%) женщин была гестационная анемия легкой степени, у 14 (18,67%) повторнородящих выявлялось умеренное многоводие. Вес родившихся детей колебался от 3000 до 4500 г. Причём количество крупных детей составило 31 (41,33%) (рис. 1).

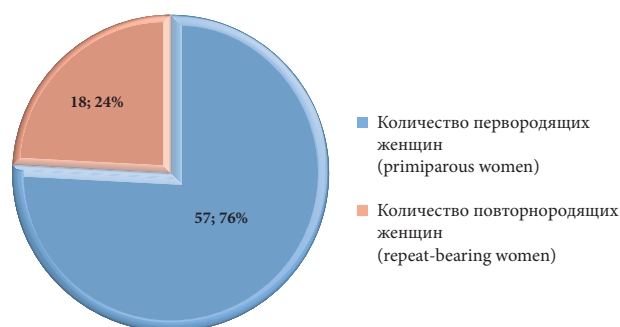


Рисунок 1. Количество перво- и повторнородящих женщин с ДЛС за 2016 – 2019 гг.
Figure 1. The number of first-time and second-time women with DLS in 2016 – 2019.

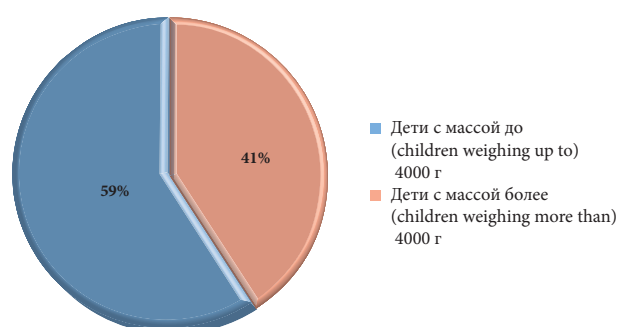


Рисунок 1. Масса детей, родившихся у женщин с ДЛС за 2016 – 2019 гг.
Figure 1. The mass of children born to women with DLS in 2016 – 2019.

Из 75 беременных у 14 (18,67%) имела место ДЛС I ст. (расхождение – 5 – 7 мм). Эти пациентки предъявляли жалобы на незначительный дискомфорт в области лонного сочленения при движении. У 61 (81,33%) пациентки диагностирована ДЛС II ст. (диастаз – 11 – 17 мм). Эти беременные жаловались на дискомфорт и болезненность в области симфиза при движении, изменениях положения туловища, пальпаторном обследовании

лонного сочленения. Амбулаторно (при наблюдении в женской консультации) 28 (37,33%) женщинам были проведены биохимические исследования, определяли содержание магния и кальция в крови. Существенных отклонений от нормы выявлено не было. Остальным данные исследования не проводились. Достоверным в диагностике ДЛС является рентгенологический метод. Однако у беременных данный метод применяется только по особым показаниям и методом выбора является УЗ-диагностика. Всем беременным проводилось УЗИ лонного сочленения, при котором в отличие от рентгенологического метода определялось ещё и состояние связочного аппарата и мягких тканей. У женщин с первой степенью ДЛС кроме диастаза других изменений выявлено не было. У пациенток же со второй степенью ДЛС наряду с диастазом выявлялись симптомы, характерные для воспалительного процесса. В качестве консервативной терапии женщины со второй степенью ДЛС получали Магне В6 и кальцеин. Данная терапия проводилась с момента выявления ДЛС и до конца беременности. Всем женщинам с первой и второй степенями ДЛС было рекомендовано ношение бандажа.

Клинические проявления, а также изменения при УЗИ стали основным фактором в принятии решения о методе родоразрешения. Всех пациенток с ДЛС второй степени родоразрешили путем планового кесарева сечения в сроке беременности 39 – 40 недель. Женщины же с первой степенью ДЛС рожали естественным путем. При УЗИ в послеродовом периоде ни у одной женщины не выявлено увеличение диастаза лонного сочленения. У всех родильниц послеродовый период протекал без осложнений, все выписаны с детьми в удовлетворительном состоянии. Всем пациенткам с ДЛС рекомендовано обследование для уточнения причины и коррекции ДЛС.

Обсуждение

Проведённые исследования позволили выяснить, что ДЛС не является частой патологией, возникающей во время беременности. Частота её встречаемости, по нашим данным, за 2016 – 2019 гг. составила от 0,27% до 0,62%. У женщин с ДЛС не было выявлено ни тяжёлой экстрагенитальной, ни акушерской патологий. Более чем в три раза чаще ($p = 0,0022$) ДЛС выявлялась у первородящих женщин (76,0%) по сравнению с повторнородящими (24,0%). Что касается степени тяжести, то ДЛС II ст. выявлена у 61 (81,33%) пациентки, а ДЛС I ст. выявлена у 14 (18,67%), что превысило встречаемость ДЛС I

ст. в 4,36 раза. Пациентки с более тяжёлой формой ДЛС в исследуемой группе отсутствовали. Поскольку II ст. тяжести ДЛС является показанием к родоразрешению путём кесарева сечения, то процент оперативных родов в группе женщин с ДЛС был очень высоким и составил 81,33%. Своевременный и правильно выбранный метод родоразрешения позволил исключить у наших пациенток переход ДЛС в более тяжёлую стадию. Осложнений, связанных с ДЛС в послеродовом периоде, ни у одной из наших родильниц не диагностировано.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о незначительном количестве случаев ДЛС: в среднем 0,50% от общего количества родов за 2016 – 2019 гг. Тем не менее, это осложнение является достаточно серьёзным и вызывает необходимость родоразрешения путем кесарева сечения более чем у 80% беременных с указанной патологией. В ряде случаев (по приведённым выше данным литературы) ДЛС приводит к тяжёлым последствиям и в послеродовом периоде с необходимостью оперативной коррекции данной патологии и последующей длительной реабилитации. Учитывая вышесказанное

целесообразным было бы во время проведения скрининговых УЗИ в обязательном порядке проводить и УЗИ лонного сочленения всем беременным. А так как УЗИ является «золотым стандартом» диагностики ДЛС, то это бы дало возможность практически 100% своевременной диагностики ДЛС в ранние сроки беременности (ещё до появления клинических симптомов), своевременной консервативной коррекции данной патологии (медикаментозная терапия, ношение бандажа и др.), и тем самым возможно помогло бы свести к минимуму, а в большинстве случаев и полностью исключить тяжёлые последствия ДЛС. Своевременная выявляемость ДЛС на ранних стадиях развития данной патологии и её консервативная коррекция позволила бы снизить и общий процент кесаревых сечений, за счёт его снижения в группе женщин с ДЛС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носкова О.В., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Литвинова Е.В. Особенности течения симфизиопатии при беременности // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. – 2020. – №1. – С.64-66. eLIBRARY ID: 42564613
2. Yamaguchi M., Morino S., Nishiguchi S., Fukutani N., Tashiro Y., et al. Comparison of pelvic alignment among never-pregnant women, pregnant women and postpartum women (pelvic alignment and pregnancy) // *Journal of Women's Health Care*. – 2016. – №5 (1). – P.1-5. DOI: 10.4172/2167-0420.1000294
3. Петрушин А.Л., Прялухина А.В. Расхождение лонного сочленения при беременности и родах (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. – 2018. – №24(3). – С.145-156. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-145-156
4. Chawla J.J., Arora D., Sandhu N., Jain M., Kumari A. Pubis symphysis diastasis: a case series and literature review // *Oman Medical Journal*. – 2017. – №32 (6). – P.510-514. DOI: 10.5001/omj.2017.97
5. Гудушаури Я.Г., Лазарев А.Ф., Верзин А.В. Оперативная коррекция последствий акушерских разрывов лобкового симфиза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2014. – №4. – С.15-21. eLIBRARY ID: 22951557
6. Логутова Л.С., Чечнева М.А., Лысенко С.Н., Черкасова Н.Ю. Ультразвуковая диагностика состояния лонного сочленения у женщин. // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2015. – Т. 23. № 1. – С. 42-45. eLIBRARY ID: 23773001
7. Чернышева Т.В. Опыт ультразвукового исследования лонного сочленения у беременных. // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2015. – Приложение к журналу. № 5. – С. 188-189. eLIBRARY ID: 25655914
8. Клипфель И.В., Калыгина Н.А., Емельянова Н.Б. Возможности ультразвукового исследования в диагностике дисфункции лонного сочленения. // *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. – 2016. – №1(31). – С. 64-67. eLIBRARY ID: 28938765
9. Петрушин А.Л., Прялухина А.В., Суханова А.И. Расхождение лонного сочленения при беременности и родах. // *Трудный пациент*. – 2018. – Т. 16. № 4. – С. 46-49. eLIBRARY ID: 35076887

REFERENCES

1. Noskova O.V., Churilov A.V., Sviridova V.V., Litvinova E.V. Features of the course of symphysiopathy during pregnancy. *Journal of Hygiene and Epidemiology*. 2020;(1):64-66. (In Russ.). eLIBRARY ID: 42564613
2. Yamaguchi M., Morino S., Nishiguchi S., Fukutani N., Tashiro Y., et al. Comparison of pelvic alignment among never-pregnant women, pregnant women and postpartum women (pelvic alignment and pregnancy). *Journal of Women's Health Care*. 2016;5(1):1-5. DOI: 10.4172/2167-0420.1000294
3. Petrushin A.L., Pryalukhina A.V. Pubic symphysis diastasis in pregnancy and delivery (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(3):145-156. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-3-145-156
4. Chawla J.J., Arora D., Sandhu N., Jain M., Kumari A. Pubic Symphysis Diastasis: A Case Series and Literature Review. *Oman Med J*. 2017;32(6):510-514. DOI: 10.5001/omj.2017.97
5. Gudushauri Ya.G., Lasarev A.F., Versin A.V. Surgical correction of the consequences of obstetric pubic symphysis ruptures. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2014;(4):15-21. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22951557
6. Logutova L. S., Chechneva M. A., Lysenko S. N., Cherkasova N. Yu. Ultrasound diagnostics of the state of the pubic joint in women. *RMJ*. 2015;23(1):42-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23773001
7. Chernysheva T.V. Experience of ultrasound examination of the pubic joint in pregnant women. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2015;S5:188-189. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25655914
8. Klipfel I.V., Kalugina N.A., Emelyanova N.B. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of pubic joint dysfunction. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2016;1(31):64-67. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28938765
9. Petrushin A.L., Pryalukhina A.V., Sukhanova A.I. Divergence of the pubic joint during pregnancy and childbirth. *Difficult Patient*. 2018;16(4):46-49. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35076887

10. Яворская С.Д., Плотников И.А., Бондаренко А.В., Олимова А.О., Плотникова И.В. Лечение акушерских разрывов лобкового симфиза и дисфункции лонного сочленения. // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – №9. – С.68-72. DOI: 10.18565/aig.2018.9.68-72
11. Chawla J.J., Arora D., Sandhu N., Jain M., Kumari A. Pubic Symphysis Diastasis: A Case Series and Literature Review. // *Oman Med J*. – 2017. – V. 32(6). – P.510-514. DOI: 10.5001/omj.2017.97
12. Buitendyk M., Brennan B., Vora P., Smith P., Winsor S. Acute intrapartum rupture of the pubic symphysis requiring resuscitations and surgical intervention: a case report. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2018. – V.40(1). – P.68-71. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.05.028.
13. Erickson D., Low J., Shumway J. Management of postpartum diastasis of the pubic symphysis. // *Orthopedics*. – 2016. – V.39(2). – P.367-369. DOI: 10.3928/01477447-20160307-02
14. Palvia V., Kim S., Warholc H., Anasti J. Severe pubic symphysis diastasis managed conservatively: case report and review. // *Case Rep Clin Med.* – 2017. – V.6. – P.120-126. DOI: 10.4236/crcm.2017.64010
15. Agar N., Gremeau A.S., Bonnin M., Vendittelli F. Local analgesic infiltration and post-partum hyperalgetic symphysis pubis dysfunction. // *Gynecol Obstetric Case Rep.* – 2016. – V.2(1). – P.1-3
16. Tripathi S.K., Kumar S., Agarwal N.K., Khan A., Jain P., Nanda S.N. Post-partum diastasis: a case report. // *Ann Int Med Dent Res.* – 2016. – V.2(5). – P.10-11.
17. Mulchandani N.B., Jauregui J.J., Abraham R., Seger E., Illica E. Post-partum management of severe pubic diastasis. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2017. – V. 44(3). – P.464-466. PMID: 29949295.
10. Yavorskaya S.D., Plotnikov I.A., Bondarenko A.V., Olimova A.O., Plotnikova I.V. Treatment of obstetric symphysis pubic ruptures and pubic symphysis dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):68-72. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.9.68-72
11. Chawla JJ, Arora D, Sandhu N, Jain M, Kumari A. Pubic Symphysis Diastasis: A Case Series and Literature Review. *Oman Med J*. 2017;32(6):510-514. DOI: 10.5001/omj.2017.97
12. Buitendyk M, Brennan B, Vora P, Smith P, Winsor S. Acute Intrapartum Rupture of the Pubic Symphysis Requiring Resuscitation and Surgical Intervention: A Case Report. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(1):68-71. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.05.028
13. Erickson D, Low J, Shumway J. Management of Postpartum Diastasis of the Pubic Symphysis. *Orthopedics*. 2016;39(2):e367-9. DOI: 10.3928/01477447-20160307-02
14. Palvia V, Kim S, Warholc H, Anasti J. Severe pubic symphysis diastasis managed conservatively: case report and review. *Case Rep Clin Med.* 2017;6:120-126. DOI: 10.4236/crcm.2017.64010
15. Agar N, Gremeau AS, Bonnin M, Vendittelli F. Local analgesic infiltration and post-partum hyperalgetic symphysis pubis dysfunction. *Gynecol Obstetric Case Rep.* 2016;2(1):1-3
16. Tripathi SK, Kumar S, Agarwal NK, Khan A, Jain P, Nanda SN. Post-partum diastasis: a case report. *Ann Int Med Dent Res.* 2016;2(5):10-11.
17. Mulchandani NB, Jauregui JJ, Abraham R, Seger E, Illica E. Post-partum management of severe pubic diastasis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(3):464-466. PMID: 29949295.

Информация об авторах.

Борщева Алла Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Перцева Галина Маргосовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Алексеева Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: akelazo@mail.ru.

Вклад авторов:

А.А. Борщева – разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; ответственность за все аспекты работы и гарантия рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы;

Г.М. Перцева – разработка дизайна исследования;

Н.А. Алексеева – участие в разработке дизайна исследования, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация.

Information about the authors

Alla A. Borscheva, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru.

Galina M. Pertseva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru.

Natalia A. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Health Organization and Public Health No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: akelazo@mail.ru.

Authors' contribution:

A.A. Borscheva – development of research design; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; significant processing of its important scientific and intellectual content; review of publications on the topic of the article. Responsibility for all aspects of the work and for reviewing and resolving issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work;

G.M. Pertseva – research design development;

N.A. Alekseeva – participation in the development of the research design, statistical processing of the received data and its interpretation.

Получено/ Received: 26.04.2021

Принято к печати/ Accepted: 13.05.2021

© Коллектив авторов, 2021
УДК 612.017.11: 616.514-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-50-54

Роль транскрипционного фактора FoxP3 как предиктора развития острой и хронической крапивницы у детей

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить транскрипционный фактор FoxP3 у детей с острой и хронической спонтанной крапивницей, как возможный предиктор тяжести и хронизации крапивницы. **Материалы и методы:** обследовано 264 ребенка обоих полов, 6 – 16 лет с различными вариантами течения крапивницы. Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы. Иммунологические методы исследования включали идентификацию Т-регуляторных лимфоцитов с иммунофенотипом CD4+CD25+Foxp3+CD45+. **Результаты:** установлено значительное снижение уровня транскрипционного фактора FoxP3 у детей с тяжёлым течением острой крапивницы и при хронической крапивнице по сравнению с контрольной группой. **Заключение:** степень снижения уровня FoxP3 значительно влияет на вероятность развития тяжелого течения острой крапивницы и возможную хронизацию заболевания.

Ключевые слова: крапивница, дети, иммунная система, FoxP3.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Роль транскрипционного фактора FoxP3 как предиктора развития острой и хронической крапивницы у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-50-54.

Контактное лицо: Мальцев Станислав Викторович, steve30@yandex.ru

The role of transcription factor FoxP3 as a predictor of acute and chronic urticaria in children

S.V. Maltsev, L.P. Sizyakina, A.A. Lebedenko

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

Objective: To study the transcription factor FoxP3 in children with acute and chronic spontaneous urticaria as a possible predictor of the severity and chronicity of urticaria. **Materials and Methods:** A total of 264 children of both sexes aged from 6 to 16 years old with different variants of urticaria course were examined. Clinical methods of the study included the analysis of anamnestic data and an objective examination of the child with the determination of the severity of urticaria. Immunological methods of the study included the identification of T-regulatory lymphocytes with the CD4+CD25+ Foxp3+CD45+immunophenotype. **Results:** A significant decrease in the level of transcription factor FoxP3 was found in children with severe acute urticaria and chronic urticaria compared to the control group. **Conclusion:** The degree of reduction in the level of FoxP3 significantly affected the likelihood of the development of a severe course of acute urticaria and possible chronization of the disease.

Keywords: urticaria, children, immune system, FoxP3.

For citation: Maltsev S. V., Sizyakina L. P., Lebedenko A.A. The role of transcription factor FoxP3 as a predictor of acute and chronic urticaria in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-50-54.

Corresponding author: Stanislav V. Maltsev, steve30@yandex.ru

Введение

Крапивница продолжает оставаться актуальной, но не до конца изученной проблемой аллергологии детского возраста. Распространённость острой крапивницы (ОК) в детской популяции достигает 6,7% [1]. Согласно современным гайдлайнам, острая крапивница – это спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотёков на протяжении временного периода менее шести недель. Хроническая спонтанная крапивница (ХК) диагностируется при сохранении симптомов на протяжении временного периода более шести недель [2].

Визуальные признаки крапивницы одинаковы у всех пациентов: волдырь, ангиоотек, при этом этиология и патогенез их развития многообразны. Алгоритм диагностики и лечения крапивницы описан в отечественных и

зарубежных согласительных документах, но чаще всего он не приводит к выявлению причины заболевания, что является следствием не всегда определяемых клинико-патогенетических характеристик различных вариантов течения крапивницы [3].

Вопрос зависимости развития различных вариантов течения крапивницы от функциональной активности иммунной системы ребёнка остаётся до конца не изученным [4 – 8]. Реализация иммунного ответа происходит через сложную систему межклеточных взаимодействий и осуществляется благодаря транскрипционным факторам, некоторые механизмы этих взаимодействий непонятны до сих пор. Нарушения в работе иммунных механизмов лежат в основе развития многих соматических заболеваний, в том числе аллергического характера. FoxP-гены являются составной частью семейства Fox, в

которое входит группа транскрипционных факторов, объединённых доменом forkhead. На современном этапе открыты четыре представителя данного подсемейства, при этом FoxP3 специфичен для иммунных клеток и обнаруживается в CD4+CD8-CD25+тимоцитах, является важным фактором дифференцировки и реализации функций CD4+CD25+T-регуляторных клеток. Установлена важная роль регуляторных T-клеток в патогенезе бронхиальной астмы [9], однако эти сведения противоречивы. Исследования Lee J.H. с соавт. (2007) показали наличие повышенного количества FoxP3 клеток у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с лёгким течением астмы [10]. При этом, по данным Vale-Pereira S. с соавт., уровень FoxP3 оказался значительно выше у здоровых людей, чем у больных бронхиальной астмой [11]. В нашей работе интерес представляет исследование уровня FoxP3 при аллергической патологии, в частности при крапивнице у детей.

Неоднозначность представлений о роли отдельных структур иммунной системы в патогенезе крапивницы, в том числе транскрипционных факторов, представляет научный интерес изучение уровня и роли FoxP3 у детей с различным течением крапивницы, а также его участие в трансформации крапивницы в хроническую форму.

Цель исследования – изучение транскрипционного фактора FoxP3 у детей с острой и хронической спонтанной крапивницей как возможного предиктора тяжести и хронизации крапивницы.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 264 ребенка обоих полов в возрасте от 6 до 16 лет с различными вариантами течения крапивницы. В контрольную группу были включены 30 детей обоих полов аналогичного возраста I и II групп здоровья. Обследование пациентов проводилось в первый день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Анамнестическим критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью не более шести недель для острой, более шести недель – для хронической спонтанной крапивницы.

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы по Zuberbier T. с соавт. (расчёт индекса активности крапивницы в течение семи дней пребывания пациента в стационаре – UAS7) [12]. Для идентификации T-регуляторных лимфоцитов с иммунофенотипом CD4+CD25+ Foxp3+CD45+ у обследуемого пациента проводился забор периферической крови из локтевой вены утром натощак в пробирку с напылением натриевой соли гепарина. В цитометрическую пробирку добавлялись 100 мкл цельной гепаринизированной крови и по 20 мкл моноклональных антител (mAT) к CD4+, окрашенных флуорохромом PE (R-phycoerythrin, фикоэритрин), CD25+, окрашенных PC5 (Phycoerythrin Cyanin 5.1, фикоэритрин цианин 5.1), CD45+, окрашенных ECD (Phycoerythrin-Texas Red, фикоэритрин тексасский красный) производителя Beckman Coulter, США. Содержимое цитометрической пробирки микшировалось на вортексе и инкубировалось 20 мин. при температуре 18 – 20° С в темном месте. Данный этап обеспечивал

окрашивание поверхностных маркеров T-лимфоцитов. Далее проводилась обработка T-лимфоцитов с применением Intra Prep Permeabilization Reagent (Immunotech) в соответствии с инструкцией производителя, затем проводилось внутриклеточное окрашивание Foxp3 (FITC) с помощью соответствующих моноклональных антител (производитель eBioscience). Анализ экспрессии исследуемых антигенов T-лимфоцитов в результате многоцветного окрашивания проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter). Результаты представлены в виде процента позитивных клеток. Клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения CXP (Beckman Coulter, США), на основании полученных параметров проводили выделение лимфоидного региона на точечном графике (дот-плот) для последующего анализа субпопуляций клеток с обязательным контролем чистоты выделения лимфоидного гейта по окрашиванию CD45. В каждой изучаемой пробе было подсчитано не менее 25 тыс. событий. Все лабораторные исследования были проведены однократно. На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены информированные согласия от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше.

Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние $\pm$ средние квадратические отклонения, медиана и квартили, минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (парные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Анализ силы связи производился с помощью коэффициентов корреляции. Связь между качественным и количественным (или порядковым) показателями анализировали с помощью корреляции гамма Гудмана. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ анамнестических данных, клинических проявлений (уртикарии, зуд), значений UAS7 установил, что лёгкое течение острой крапивницы (UAS7 7 – 15 баллов) отмечалось у 36 детей, среднетяжелое (UAS7 16 – 27 баллов) – у 139 детей, тяжелое течение острой крапивницы (UAS7 28 – 42 балла) – у 61 ребенка, хроническая спонтанная крапивница различной степени активности регистрировалась у 28 детей.

При определении уровней транскрипционного фактора FoxP3 у детей с различными вариантами течения крапивницы зафиксировано значительное снижение его уровня у детей с тяжёлым течением острой крапивницы и при хронической крапивнице по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($1.23 \pm 0.3\%$, медиана 1,37% при тяжелом течении ОК, $0.89 \pm 0.084\%$, медиана 0,88% при хроническом течении крапивницы; $4.08 \pm 0.041\%$, медиана 4,15% в контрольной группе).

Показатель FoxP3 во всех исследуемых и в контрольной группах не обнаружил статистически значимого

отличия от нормального закона распределения (тест Шапиро-Уилка). Таким образом, можно предполагать нормальность распределения по показателю функционирования иммунной системы «FoxP3» (табл. 1).

Статистически значимые различия по показателю FoxP3 были обнаружены в следующих группах обследоуе-

мых детей: «Контроль / Среднетяжёлая ОК», «Контроль / Тяжёлая ОК», «Контроль / ХК», «Лёгкая ОК / Тяжёлая ОК», «Лёгкая ОК / ХК», «Среднетяжёлая ОК / Тяжёлая ОК», «Среднетяжёлая ОК / ХК».

Далее в ходе работы была оценена взаимосвязь между уровнем показателя FoxP3 и вероятностью развития тя-

Таблица / Table 1

Описательные статистики показателя FoxP3 в группах детей с острым и хроническим течением крапивницы
Descriptive statistics of the FOXP3 index in groups of children with acute and chronic urticaria

Показатель / Indicator Форма крапивницы / Form of urticaria	Среднее значение ± СКО / Average ± standard deviation	Медиана / Median	Квартили / Quartile	Мин. значение / Minimum value	Макс. значение / Maximum value	p (тест Шапиро- Уилка) / p (Shapiro- Wilk test)
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ при легком течении ОК, % / CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ with a light current of AU, %	2.81±0.32	2.75	[2.59; 2.87]	2.48	3.36	0.003
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ при среднетяжелом течении ОК, % / CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ with a moderate current of AU, %	1.89±0.23	1.97	[1.77; 2.08]	1.54	2.21	0.002
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ при тяжелом течении ОК, % / CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ with a severe course of AU, %	1.23±0.3	1.37	[1.02; 1.47]	0.73	1.73	0.08
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ при хроническом течении крапивницы, % / CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ in chronic urticaria, %	0.89±0.084	0.88	[0.85; 0.93]	0.74	1.04	0.24
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ в контрольной группе, % / CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ in the control group, %	4.08±0.41	4.15	[3.87; 4.35]	3.25	4.83	1

Таблица / Table 2

Уровни статистической значимости для сравнения медиан показателя CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ попарно в группах (контроль, лёгкая ОК, среднетяжёлая ОК, тяжёлая ОК, хроническая крапивница)

Levels of statistical significance for comparing the medians of the index

CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ in pairs in groups (CONTROL, Mild AU, Moderate AU, Severe AU, Chronic urticaria)

	Контроль & лёгкая ОК / Control & Mild AU	Контроль & среднетяжёлая ОК / Control & Moderate AU	Контроль & тяжёлая ОК / Control & Severe AU	Контроль & хроническая крапивница / Control & Chronic urticaria	Лёгкая ОК & среднетяжёлая ОК / Mild AU & Moderate AU
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+	0.6	0.001	<0.0001	<0.0001	0.2
	Лёгкая ОК & тяжёлая ОК / Mild AU & Severe AU	Лёгкая ОК & хроническая крапивница / Mild AU & Chronic urticaria	Среднетяжёлая ОК & тяжёлая ОК / Moderate AU & Severe AU	Среднетяжёлая ОК & хроническая крапивница / Moderate AU & Chronic urticaria	Тяжёлая ОК & хроническая крапивница / Severe AU & Chronic urticaria
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+	<0.0001	<0.0001	0.004	<0.0001	0.2

Примечание: сравнение проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения осуществлялись с помощью метода Неманья.

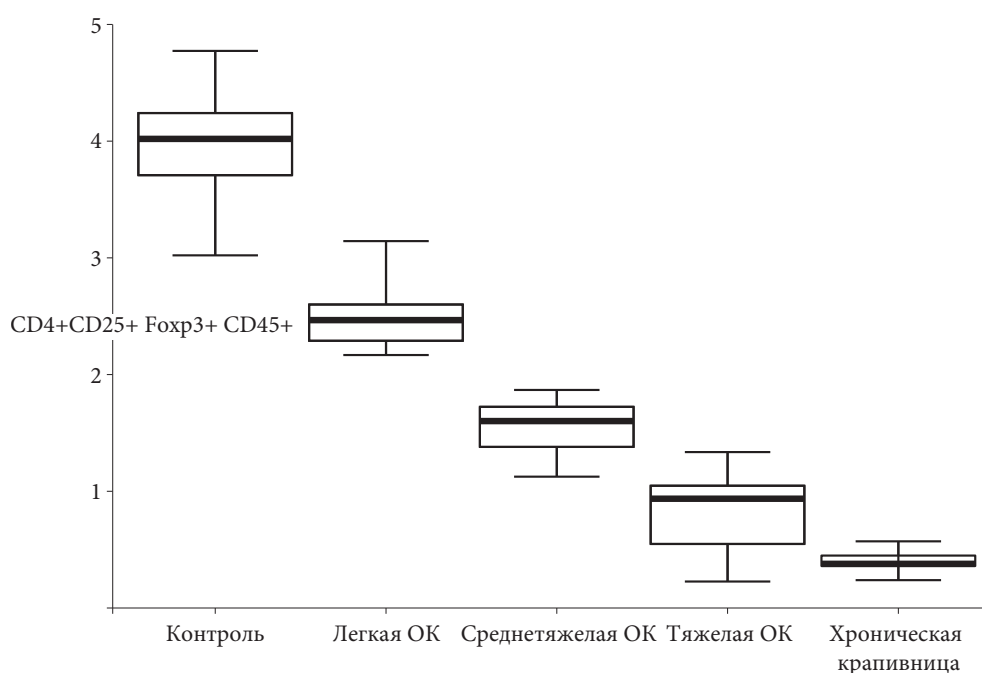


Рисунок 1. Диаграмма размаха для «FoxP3, %».

Figure 1. Span chart for "FoxP3, %".

Таблица / Table 3

Статистически значимая корреляция между исследуемыми показателями
Statistically significant correlation between the studied indicators

Первый показатель / The first indicator	Второй показатель / The second indicator	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	Уровень значимости, р / Significance level, p
CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+	Тяжесть течения крапивницы / Severity of urticaria	0.97	<0.0001

желого течения крапивницы (табл. 2).

Как видно из табл. 3, значимая сильная связь обнаружена между переменными «CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+» и «Тяжесть течения крапивницы».

Обсуждение

Таким образом, в нашей работе показано, что для всех пациентов с острой и хронической крапивницей характерно достоверное уменьшение доли CD4+CD25+ Foxp3+ CD45+ в периферической крови, что, вероятно, обуславливает снижение их функциональной активности. При этом имеется статистически значимая связь между уровнем показателя Foxp3 и степенью тяжести крапивницы.

Заключение

1. Впервые установлено, что для детей с острой и хронической крапивницей характерно снижение в перифе-

рической крови функционально активных CD4+CD25+ Foxp3+CD45+.

2. Определено, что степень снижения количества Foxp3 влияет на вероятность развития более тяжелого течения острой крапивницы и возможную хронизацию заболевания.

3. Впервые FoxP может быть предложен в качестве иммунологического показателя как предиктор тяжелого течения ОК у детей и её трансформации в хроническую форму.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Горячкина Л.А., Ненасева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница // *Лечащий врач*. – 2003. – №9. – С. 43-45.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. – М.: Союз педиатров России, 2016.

REFERENCES

- Goryachkina LA, Nenasheva NM, Borzova EYU. Urticaria. *Attending physician*. 2003;(9):43-45. (In Russ)
- Federal clinical guidelines for the care of children with urticaria. Union of pediatricians of Russia; 2015. (In Russ).

3. Яловега Г.Э., Лебеденко А.А., Калмыкова Т.С., Аверкина Л.А., Посевина А.Н., и др. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей // *Педиатрическая фармакология*. – 2016. – №2. – С. 101-104. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1550
4. Мальцев С.В., Сизязкина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности адаптивного и врожденного иммунитета у детей с различными вариантами течения острой крапивницы // *Цитокины и воспаление*. – 2014. – №3. – С. 117-118. eLIBRARY ID: 22840551
5. Сизязкина Л.П., Андреева И.И. *Справочник по клинической иммунологии*. – Ростов-на-Дону, 2005.
6. Сизязкина Л.П., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Посевина А.Н., Аверкина Л.А. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему // *Медицинский вестник Юга России*. – 2015. – №4. – С. 5-13. DOI: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
7. Lin Y.R., Liu T.H., Wu T.K., Chang Y.J., Chou C.C., Wu H.P. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children // *Am J Emerg Med*. – 2011. – Vol. 29. – P.883-889. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.04.004.
8. Mathur A.N., Mathes E.F. Urticaria mimickers in children // *Dermatol Ther*. – 2013. – Vol. 26. – P. 467-475. DOI: 10.1111/dth.12103.
9. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Еремеева А.В., Нема М.А., Беденко А.С. Патогенетическая роль кооперативных взаимодействий транскрипционных факторов FoxP3, GATA-3, PAX-5 при бронхиальной астме // *Медицинская иммунология*. – 2013. – №4. – С. 303-312. eLIBRARY ID: 20143594
10. Lee J.H., Yu H.H., Wang L.C., Lin Y.-T., Chiang B.L. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma // *Clin. Exp. Immunol*. – 2007. – Vol. 148, iss. 1. – P. 53-63. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03329.x
11. Vale-Pereira S., Todo-Bom A., Geraldes L., Schmidt-Weber C., Akdis C.A., Mota-Pinto A. FoxP3, GATA-3 and T-bet expression in elderly asthma. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2011. – Vol. 41, iss. 4. – P. 490-496. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03640.x
12. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticarial // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. №10. – P. 1417-1426. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x
3. Yalovega G.E., Lebedenko A.A., Mal'tsev S.V., Kalmykova T.S., Averkina L.A., et al. Features of the microelement status in children with acute urticaria. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):101-104. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i2.1550
4. Malcev S.V., Siziakina L.P., Lebedenko A.A. Features of adaptive and innate immunity in children with different variants of acute urticarial. *Cytokines and inflammation*. 2014;(3): 117-118. (In Russ). eLIBRARY ID: 22840551
5. Siziakina LP, Andreeva II. *Handbook of clinical immunology*. Rostov-on-Don; 2005. (In Russ).
6. Siziakina L.P., Lebedenko A.A., Malcev S.V., Posevina A.N., Averkina L.A. Murticaria in children: a modern view on the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2015;(4):5-13. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
7. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu HP. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *Am J Emerg Med*. 2011;29(8):883-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
8. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26(6):467-75. DOI: 10.1111/dth.12103.
9. Mineev V.N., Sorokina L.N., Eremeeva A.V., Nema M.A., Bedenko A.S. Pathogenetic role of cooperative interactions of transcription factors FoxP3, GATA-3, PAX-5 in bronchial asthma. *Medical immunology*. 2013;(4):303-312. (In Russ). eLIBRARY ID: 20143594
10. Lee JH, Yu HH, Wang LC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(1):53-63. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03329.x
11. Vale-Pereira S, Todo-Bom A, Geraldes L, Schmidt-Weber C, Akdis CA, Mota-Pinto A. FoxP3, GATA-3 and T-bet expression in elderly asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):490-6. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03640.x
12. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64(10):1417-26. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доцент, заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: steve30@yandex.ru.

Сизязкина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Stanislav V. Maltsev, Cand. Sc. (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: steve30@yandex.ru.

Lyudmila P. Siziakina, Dr. Sc. (Med.), Professor, head of the Department of clinical immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sc. (Med.), Professor, head of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Вклад авторов: авторский вклад в написание статьи был равным.

Authors' contribution: the contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Получено/ Received: 20.05.2021

Принято к печати/ Accepted: 24.07.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.366

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-55-61

Санаторно-курортная реабилитация детей с патологией желчного пузыря, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края

В.Г. Назаретян, В.А. Шашель, Г.В. Науменко, Л.И. Боровлёва

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Цель: изучить эффективность схем санаторно-курортной реабилитации детей с заболеваниями билиарного тракта, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края. **Материалы и методы:** исследование проводилось среди детей в возрасте от 7 до 14 лет, отягощенных патологией желчного пузыря (дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ)). На протяжении 2017 – 2020 гг. была изучена эффективность санаторно-курортного этапа реабилитации 127 детей на базе санатория матери и ребенка «ДиЛУЧ» в городе-курорте Анапе, постоянно проживающих в г. Краснодаре. Для санаторно-курортного лечения было отобрано 93 (73,2%) ребенка с гиподисфункциональным расстройством желчного пузыря (ЖП) и 34 (26,8%) ребенка с гипердисфункциональным расстройством ЖП. В контрольную группу были включены дети с 1-й группой здоровья. Эффективность применяемых методов реабилитации оценивалась на основании данных лабораторных и инструментальных исследований, а также периодических динамических медицинских осмотров, которые включали в себя сбор жалоб, физикальный осмотр, пальпацию брюшной полости. **Результаты:** санаторно-курортная реабилитация детей с ДРБТ включала в себя бальнеолечение, физиопроцедуры, аэрофитотерапию без использования фармакологических лекарственных средств. При этом было отмечено улучшение состояния как у детей с ДРБТ по гипертоническому типу (94,1%), так и среди исследуемых с ДРБТ по гипотоническому типу (90,1). Ни одного случая ухудшения состояния среди исследуемых детей с ДРБТ, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края, не зафиксировано. **Выводы:** дифференцированная комплексная реабилитация после проведенного основного лечения патологии ЖКТ в условиях бальнеологического комплекса города-курорта Анапы целесообразна у детей и подростков, испытывающих неблагоприятные экологические воздействия при постоянном месте жительства в Краснодарском крае.

Ключевые слова: дети, дисфункция, желчный пузырь, санаторий, реабилитация

Для цитирования: Назаретян В.Г., Шашель В.А., Науменко Г.В., Боровлёва Л.И. Санаторно-курортная реабилитация детей с патологией желчного пузыря, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-55-61.

Контактное лицо: Лариса Игоревна Боровлёва, larum0701@gmail.com

Therapeutic-resort rehabilitation of children with gallbladder pathology living in ecologically unfavorable territories of the Krasnodar Region

V.G. Nazaretyan, V.A. Shashel, G.V. Naumenko, L.I. Borovleva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: To study the effectiveness of medical and preventive schemes of spa rehabilitation of children with biliary tract diseases living in ecologically unfavorable areas of the Krasnodar region. **Materials and Methods:** The study was conducted among children aged 7 to 14 years old burdened with gallbladder pathology (dysfunctional disorders of the biliary tract (DRBT)). In 2017-2020, the effectiveness of the therapeutic-resort stage of rehabilitation was studied in 127 children. The children permanently resided in Krasnodar and were admitted to the therapeutic spa-resort center of mother and child "Diluch" in the resort city of Anapa. The authors selected 93 (73.2%) children with hypofunctional gallbladder disorder (GI) and 34 (26.8%) children with hyperfunctional GI disorder for spa treatment. The control group included children with the 1st group of health. The effectiveness of the applied methods of rehabilitation was evaluated based on laboratory and instrumental studies, as well as periodic dynamic medical examinations, which included the collection of complaints, physical examination, and palpation of the abdominal cavity. **Results:** Therapeutic spa-rehabilitation of children with DRBT included balneotherapy, physiotherapy,

and aerophytherapy without the use of pharmacological drugs. At the same time, there was an improvement in the condition of both children with DRBT of the hypertensive type (94.1%) and among the subjects with DRBT of the hypotonic type (90.1). There were no cases of the condition worsening in the observed children with DRBT that permanently resided in unfavorable conditions of the Krasnodar Region. **Conclusions:** Based on the obtained results, it can be suggested that differentiated comprehensive rehabilitation in the conditions of the balneological complex of the resort city of Anapa performed after the main treatment of gastrointestinal pathology is feasible for children and adolescents experiencing adverse environmental impacts at a permanent place of residence in the Krasnodar region.

Keywords: children, dysfunction, gallbladder, resort, rehabilitation

For citation: Nazaretyan V.G., Shashel V.A., Naumenko G.V., Borovleva L.I. Therapeutic-resort rehabilitation of children with gallbladder pathology living in ecologically unfavorable territories of the Krasnodar Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-55-61.

Corresponding author: Larisa I. Borovleva, larum0701@gmail.com

Введение

Санаторно-курортная реабилитация детей ДРБТ признана высокоэффективной и широко применяется как один из этапов лечения патологии ЖКТ после стационарного и амбулаторно-поликлинического [1,2]. В рамках бальнеологического курорта возможно применение разнообразных методов реабилитации: природные лечебные факторы, такие как климат, минеральные воды и грязелечение, а также методы аппаратной физиотерапии [1,4]. Для осуществления полной, дифференцированной программы реабилитации больных с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ) использовался весь спектр методов, доступных на базе санатория матери и ребенка «ДиЛУЧ» г.к. Анапа [1]. В основу работы легли материалы наблюдений прошлых лет, а также литературные данные по вопросам санаторно-курортного лечения детей с ДРБТ.

Цель исследования – изучить эффективность программ санаторно-курортной реабилитации детей с ДРБТ, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края.

Материалы и методы

Исследование проводилось среди детей в возрасте от 7 до 14 лет,отягощённых патологией желчного пузыря (дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ)). На протяжении 2017 – 2020 гг. была изучена эффективность санаторно-курортного этапа реабилитации 127 детей на базе санатория матери и ребенка «ДиЛУЧ» в городе-курорте Анапе, постоянно проживающих в г. Краснодаре. Предварительно все дети прошли комплексное обследование в детском диагностическом центре, детских поликлиниках по месту проживания или в профильном отделении детской краевой клинической больницы г. Краснодара. Минимальный объем обследования включил в себя общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование кала на копрограмму, УЗИ ОБП. Средний возраст детей составил $11,2 \pm 3,1$ года. У всех исследуемых детей заболевание билиарного тракта находилось в состоянии ремиссии. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Для санаторно-курортного лечения продолжительностью 21 день были отобраны 93 (73,2%) ребенка с гиподисфункциональным расстройством ЖП и 34 (26,8%) ребенка – с гипердисфункциональным. Группа контроля – дети (118) с 1-й группой здоровья, прибывшие в санаторий на отдых из г. Краснодара.

Эффективность комплексной реабилитации оценивали с помощью балльного метода, использованного нами в предыдущих исследованиях. Динамика исследуемых показателей соответствовала балльной шкале, данные которой вводились в формулу Индекс Эффективности Лечение (ИЭЛ). После подсчета определялся коэффициент, по результатам которого происходило определение качества проводимого санаторно-курортного лечения. Дополнительно в исследовании для обработки цифровых данных применяли статистическое приложение к программному пакету «Excel Microsoft Office 2007» и программу «STATISTICA 6,0».

Результаты

Комплексная дифференцированная программа реабилитации детей в санаторно-курортных условиях включала в себя щадяще-тренирующий климатический тип, занятия ЛФК, диетическое питание (стол № 5, снижение употребления жира растительного происхождения), гелио- и талассотерапии, минеральные воды (в зависимости от типа ДРБТ), йодобромные ванны, процедуры тюбажей по Демьянову с минеральной водой в соответствии с классической схемой приема, терапию методом гальванизации сульфидной грязью, ультразвуковую терапию, аэрофитотерапию, массаж, иглорефлексотерапию. Необходимо отметить, что лекарственные препараты не применялись. Группа контроля получала общий стол, двигательный режим, физио- и бальнеопроцедуры в соответствии со схемами, предназначенными для здоровых детей. [4].

Эффективность применяемых методов реабилитации оценивалась на основании данных лабораторных и инструментальных исследований, а также периодических динамических медицинских осмотров, которые включали в себя сбор жалоб, физикальный осмотр, пальпацию брюшной полости (рис. 1, 2).

Исходя из данных, приведённых в рис. 1 и 2, можно отметить уменьшение болевого синдрома у детей, проявлений диспепсии в виде тошноты и отрыжки, улучшение функции кишечника: после лечения снизилось количество жалоб на запоры среди детей как с гипо-, так и с гиперфункцией желчного пузыря. Отмечено полное исчезновение таких симптомов, как изжога и рвота.

Эффективность санаторно-курортного лечения в данном контексте подтверждается и анализом лабораторных показателей (табл. 1, 2). По данным анализов, можно проследить положительную динамику результатов к концу реабилитационного периода. Так, полностью

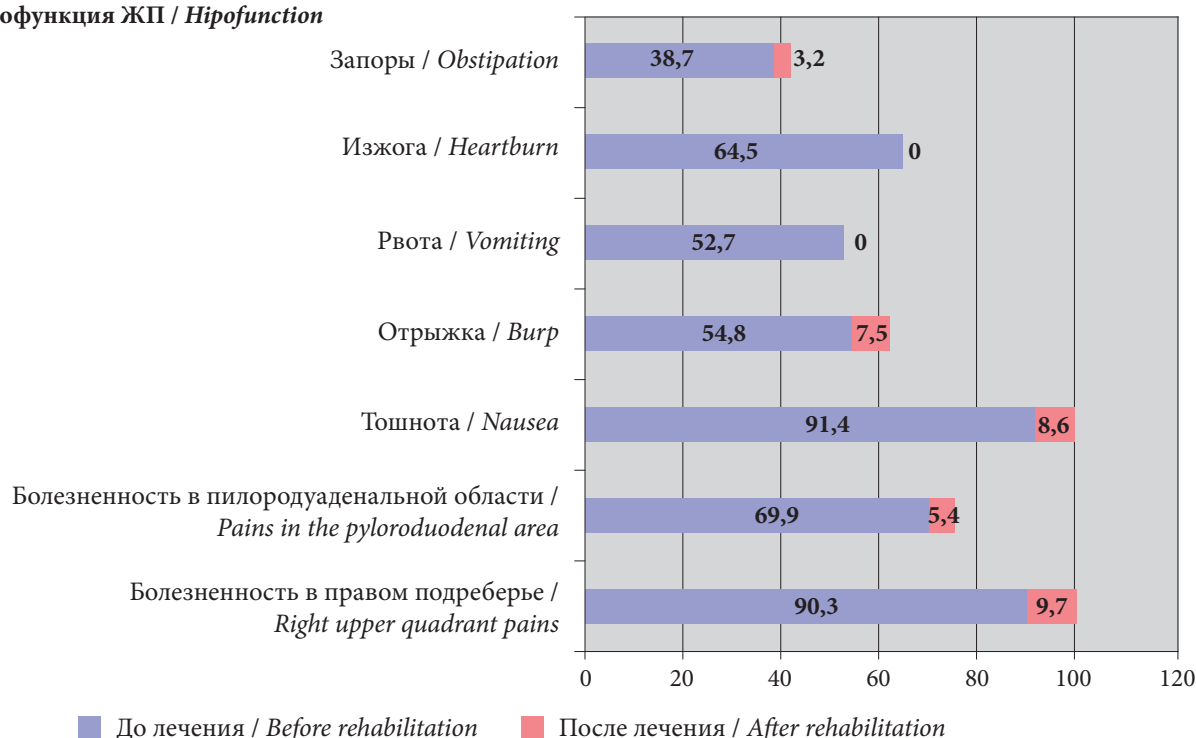
Гипофункция ЖП / *Hipofunction*

Рисунок 1. Жалобы у детей с ДРБТ, проживающих на экологически неблагоприятных территориях до и после реабилитации (гипофункция).

Figure 1. Complaints in children with DRBT living in environmentally unfavorable areas before and after rehabilitation. (hypofunction).

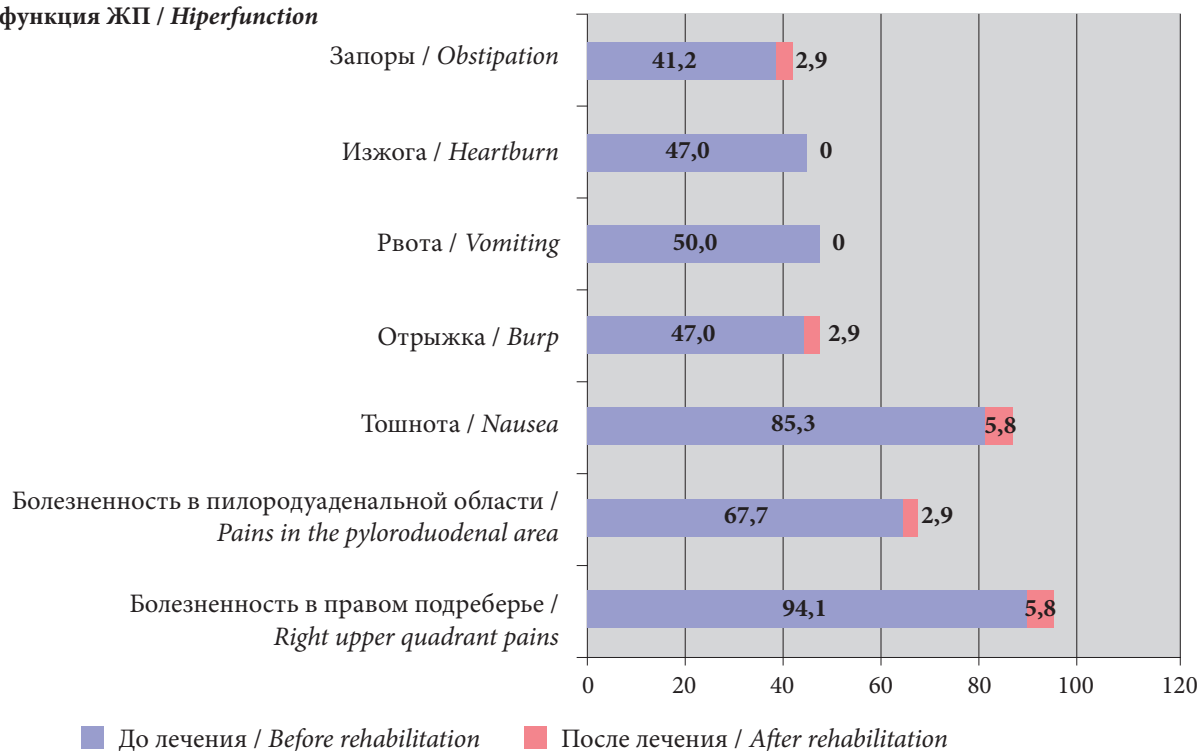
Гиперфункция ЖП / *Hiperfunction*

Рисунок 2. Жалобы у детей с ДРБТ, проживающих на экологически неблагоприятных территориях до и после реабилитации (гиперфункция).

Figure 2. Complaints in children with DRBT living in environmentally unfavorable areas before and after rehabilitation. (hyperfunction).

отсутствуют даже следовые показатели пестицидов. У детей с гипофункцией ЖП улучшились показатели гемоглобина в крови, нормализовалось содержание белка и заметно снизилось содержание ферментов АЛТ и АСТ. Такие же изменения были зарегистрированы и у детей с гиперфункцией ЖП.

Необходимо отметить, что в обеих группах заметно снизились показатели щелочной фосфатазы, что озна-

чает нормализацию функции печени на фоне улучшения эвакуации желчи. В ходе проведенного санаторно-курортного лечения нормализовались показатели билирубина общего и прямого в обеих группах детей.

Данные лабораторных показателей свидетельствуют об эффективности используемых методов реабилитации. Но необходимо провести оценку эффективности с помощью математических расчетов.

Таблица / Table 1

Лабораторные данные у детей с ДРБТ (гипофункция), проживающих на экологически неблагоприятных территориях до и после реабилитации
Laboratory parameters in children with DRBT (hypofunction) residents from ecologically unfavorable territories before and after rehabilit

Показатели крови / Laboratory parameters	Контрольная группа / Control group n = 118	Гипофункция / hypofunction	
		Начало реабилитации / Start of rehabilitation	Окончание реабилитации / Completion of rehabilitation
		n = 93	n = 93
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin g/l	128±7,34	107,2±4,12	129,9±6,31
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / White blood cells	7,1±0,60	4,7±0,30	7,2±0,59
Общий белок крови, г/л / TP g/l	78,0±2,99	64±1,30	75,3±3,32
Билирубин общий, мк-моль/л / T. bili	18,1±0,99	31,9±2,13	14,8±1,02
Билирубин прямой, мк-моль/л / D. bili	0,68±0,03	28,6±1,88	0,71±0,04
Амилаза, ЕД/л / Amylase, units/l	52,0±2,03	46,3±2,72	51,2±1,99
АсАТ, ЕД/л / AsAT, UNITS/l	20,8±1,80	46,1±2,13	15,1±0,75
АлАТ, ЕД/л / AlAT, UNITS/l	35,4±3,10	56,2±3,41	34,8±2,12
ЩФ, ЕД/л / ALP UNITS/l	150,0±9,12	540±41,2	168,8±10,53
ДДТ, мг/л / DDT mg/l	–	0,18±0,003	–
α-ГХЦГ / α-HCG	–	0,09±0,004	–
γ-ГХЦГ / γ-HCG	–	0,06±0,001	–

Таблица / Table 2

Лабораторные данные у детей с ДРБТ (гиперфункция), проживающих на экологически неблагоприятных территориях до и после реабилитации
Dynamics of laboratory parameters in children with DRBT (hyperfunction) residents from ecologically unfavorable territories before and after rehabilitation

Показатели крови / Laboratory parameters	Контрольная группа / Control group n=118	Гиперфункция/ hyperfunction	
		Начало реабилитации / Start of rehabilitation	Окончание реабилитации / Completion of rehabilitation
		n=34	n=34
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin g/l	127,5±7,34	105,5±6,73	136,6±5,99
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / White blood cells	7,1±0,60	4,9±0,32	7,1±0,54
Общий белок крови, г/л / TP g/l	78,0±2,99	58,9±2,75	77,0±3,13
Билирубин общий, мк-моль/л / T. bili	18,1±0,99	32,3±2,71	17,2±0,9
Билирубин прямой, мк-моль/л / D. bili	0,68±0,03	28,5±1,90	0,64±0,05
Амилаза, ЕД/л / Amylase, units/l	52,0±2,03	49,7±2,13	49,9±2,04
АсАТ, ЕД/л / AsAT, UNITS/l	20,8±1,80	48,4±2,31	13,2±0,98
АлАТ, ЕД/л / AlAT, UNITS/l	35,4±3,10	58,9±2,77	34,2±1,97
ЩФ, ЕД/л / ALP UNITS/l	150,0±9,12	493,3±39,40	156,8±10,83
ДДТ, мг/л / DDT mg/l	–	0,19±0,004	–
α-ГХЦГ / α-HCG	–	0,08±0,003	–
γ-ГХЦГ / γ-HCG	–	0,06±0,002	–

Обсуждение

Оценка эффективности реабилитации проводилась используемым ранее методом – балльным оцениванием динамики состояния пациента. Критериями послужили лабораторные, инструментальные и функциональные показатели, которые динамически регистрировались в период пребывания в санатории (табл. 1, 2). Затем баллы суммировались и вводилась в формулу Индекс эффективности лечения (ИЭЛ) [4]:

$$\text{ИЭЛ} = \frac{\sum i \dots n}{\sum j \dots n},$$

i – балл признака клинического состояния до реабилитации;

j – балл признака клинического состояния после реабилитации (табл. 3);

n – количество признаков.

Результаты

ИЭЛ 1,75 – значительное улучшение,

ИЭЛ = 1,30 – 1,74 – улучшение,

ИЭЛ = 1,10 – 1,29 – незначительное улучшение,

ИЭЛ = 1,09 – 1,0 – без улучшения;

ИЭЛ менее 1,0 – ухудшение.

1 балл. Состояние удовлетворительное, самочувствие хорошее, отсутствуют жалобы на болевой, диспепсический и астеновегетативный синдромы, пальпация пилорoduodenальной области безболезненная. При гастроскопии в пределах нормы. УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы — в пределах нормы, без перегибов в шейке ЖП, рисунок сосудов нормален, просвет в ЖП гомогенен, взвесь отсутствует, размер холедох >6 мм.

2 балла. Состояние удовлетворительное, положительная динамика в самочувствии, жалоб нет, пальпация пилорoduodenальной области безболезненная. При гастроскопии гиперемии нет. Привратник проходим. Количество слизи в желудке уменьшено, небольшие моторно-эвакуаторные отклонения от нормы. На УЗИ ОБП наблюдается функциональный изгиб в шейке ЖП,

контур ровный, стенки без изменений, просвет в ЖП не-гомогенен, имеется единичная взвесь, холедох >6 мм.

3 балла. Состояние средней тяжести, положительной динамики состояния нет. При пальпации пилорoduodenальной области умеренная болезненность. При гастроскопии гиперемия СОЖ и ДПК, выражено нарушена моторно-эвакуаторная функция в пищеводе, желудке, ДПК. В постбульбарном отделе пассаж желчи. Эхоструктура и эхогенность печени и поджелудочной железы изменены, имеются перегибы в шейке ЖП, сосудистый рисунок обычный, в просвете ЖП единичная негомогенная взвесь, холедох ≥ 6 мм.

4 балла. Состояние средней тяжести, жалобы на боли в животе, диспепсический и астеновегетативный синдромы, при пальпации болезненность в пилорoduodenальной области и правом подреберье. При гастроскопии изменённая гиперемированная СОЖ и ДПК, выражены значительные моторно-эвакуаторные нарушения в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке. Отчетливо виден пассаж желчи. Эхоструктура и эхогенность печени и поджелудочной железы изменены, регистрация перегибов в ЖП, увеличение правой печеночной доли, единично уплотнены стенки веточек сосудов, в ЖП замазкообразная желчь, размеры холедоха >6 мм.

Состояние здоровья детей с ДРБТ в стадии ремиссии значительно улучшилось на фоне проведенных процедур бальнео- и физиолечения, а также других методов реабилитации детей с патологией ЖКТ в рамках программы, предоставляемой санаторием матери и ребенка «Ди-ЛУЧ». (рис. 3): 61,3% детей с ДРЖП по гипотоническому типу закончили курс бальнеолечения с улучшением, а 14,0% окончили лечение со значительным улучшением. При этом незначительное улучшение наблюдалось в 15,1% случаев. Аналогичная динамика состояния больных отмечалась у пациентов с ДРЖП по гипертоническому типу: значительное улучшение зарегистрировано у 14,7% обследуемых, улучшение — у 73,5%, незначительное улучшение — у 2-х детей (5,9%), состояние без изменений также — у 2-х человек (5,9%). Полученные результаты приведены на рис. 3.

Таблица / Table 3

Критерии эффективности реабилитации детей с ДРЖП в баллах
Criteria for the effectiveness of rehabilitation of children with DRBT in points

Показатели / Parameters	Баллы / Points			
	1 балл / 1 point	2 балла / 2 points	3 балла / 3 points	4 балла / 4 points
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / WBC	до 7	8-9	10-12	более 12
Гемоглобин, г/л / Haemoglobin g/l	более 120	120-110	110-100	менее 100
Общий белок крови, г/л / TP g/l	более 70	69-61	60-50	менее 50
Билирубин общий, мк-моль/л / T. bili	5-20	21-30	31-40	более 40
Билирубин прямой, мк-моль/л / D. bili	0-0,68	0,69-10	11-20	более 20
Амилаза, ЕД/л / Amylase, units/l	25-130	131-140	141-150	более 150
АсАТ, ЕД/л / AsAT, UNITS/l	8-20	21-30	31-40	более 40
АлАТ, ЕД/л / AlAT, UNITS/l	13-40	41-50	51-60	более 60
ЩФ, ЕД/л / ALP UNITS/l	Д. / girls: 100-320 М. / boys: 100-390	Д. / girls: 321-400 М. / boys: 391-450	Д. / girls: 401-500 М. / boys: 451-550	Д. / girls: >500 М. / boys: > 550

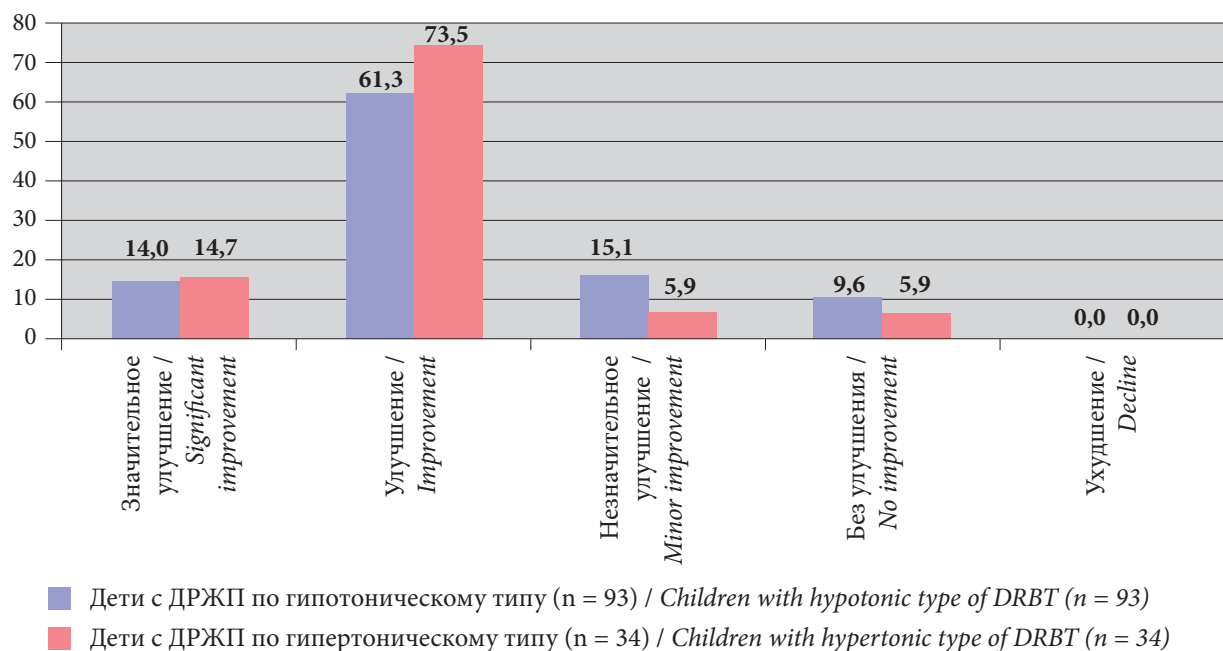


Рисунок 3. Эффективность реабилитации детей с ДРЖП.
 Figure 3. The effectiveness of rehabilitation of children with DRBT.

Состояние здоровья детей с ДРБТ в стадии ремиссии значительно улучшилось на фоне проведенных процедур бальнео- и физиолечения, а также других методов реабилитации детей с патологией ЖКТ в рамках программы, предоставляемой санаторием матери и ребенка «Ди-ЛУЧ». (рис. 3): 61,3% детей с ДРЖП по гипотоническому типу закончили курс бальнеолечения с улучшением, а 14,0% окончили лечение со значительным улучшением. При этом незначительное улучшение наблюдалось в 15,1% случаев. Аналогичная динамика состояния больных отмечалась у пациентов с ДРЖП по гипертоническому типу: значительное улучшение зарегистрировано у 14,7% обследуемых, улучшение — у 73,5%, незначительное улучшение — у 2-х детей (5,9%), состояние без изменений — у 2-х человек (5,9%).

Закключение

Использование комплексной дифференцированной программы реабилитации детей с ДРБТ в зависимости от

типа функциональных нарушений ЖП, испытывающих на постоянном месте жительства в Краснодарском крае неблагоприятные экологические воздействия, зарекомендовало себя как эффективный способ продолжения лечения патологии ЖП вне стационарно-амбулаторного звена. Лечебное питание, дозированные климатический и двигательный режимы, бальнеолечение, грязелечение, массаж, физиопроцедуры, иглорефлексотерапия, аэрофитотерапия составили основу высокоэффективной реабилитации детей с ДРБТ в условиях бальнеологического комплекса города-курорта Анапа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колoproктологии*. – 2018 – Т.28, №3. – С.63-80. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колoproктологии*. – 2017. – Т.27, №1. – С. :4-11. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11

REFERENCES

- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
- Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4-11. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11

3. Полунина Т.Е. Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2015. – Т.1, №21. – С.27-32. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-27-32
4. Шашель В.А., Назаретян В.Г., Науменко Г.В., Балоян С.А. Комплексная этапная реабилитация детей и подростков с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Краснодарского края // *Детская и подростковая реабилитация*. – 2020. – Т.1, №2. – С.58-64. eLIBRARY ID: 44742734
5. Разумов А.Н. Научно-практическое обеспечение реализации стратегии здоровьесбережения населения в рамках выполнения Указа Президента России «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // *Материалы Всероссийского научно-практического форума «Здравница-2019»*. Май 21-23, 2019; Алуста. Доступно по: <https://rumed.ru/12390-2/> Активна на 30.04.2021
3. Polunina T.E. Algoritm diagnostiki i lecheniya disfunktsij biliarnogo trakta. *Archive of Internal Medicine*. 2015;1(21):27-32. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-27-32
4. Shashel V.A., Nazaretyan V.G., Naumenko G.V., Baloyan S.A. Comprehensive stage rehabilitation of children and adolescents with dysfunctional biliary tract disorders living in environmentally unfavourable territories of the Krasnodar Region. *Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya*. 2020;1(2):58-64. (In Russ.). eLIBRARY ID: 44742734
5. Razumov A.N. *Nauchno-prakticheskoe obespechenie realizacii strategii zdorov'esberezheniya naseleniya v ramkah vypolneniya Ukaza Prezidenta Rossii «O nacional'nyh celyah i strategicheskikh zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda»* // *Materialy Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo foruma «Zdravnica-2019»*. Maj 21-23, 2019; Alushta. (In Russ.). Available at: <https://rumed.ru/12390-2/> Accessed April 30, 2021.

Информация об авторах

Назаретян Валерий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры Педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия E-mail: varazdat.nazaretyan@bk.ru.

Шашель Виктория Алексеевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой Педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: Veta52@list.ru.

Науменко Галина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры Педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: bolusalbae@mail.ru.

Боровлёва Лариса Игоревна, студент, староста кружка СНО кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-8668>; E-mail: larum0701@gmail.com.

Вклад авторов:

В.А. Шашель – разработка дизайна исследования;
В.Г. Назаретян, Г.В. Науменко – получение и анализ данных;
Л.И. Боровлёва – написание текста рукописи;
В.Г. Назаретян, Л.И. Боровлёва – обзор публикаций по теме статьи.

Получено / Received: 01.07.2021

Принято к печати / Accepted: 21.07.2021

Information about the authors

Valerij G. Nazaretyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, of the Department of Pediatrics №1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: varazdat.nazaretyan@bk.ru.

Victoria A. Shashel, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of of Pediatrics №1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: Veta52@list.ru.

Galina V. Naumenko, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Pediatrics 2. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: bolusalbae@mail.ru.

Larisa I. Borovleva, student, headman of the SNO circle of the Department of Pediatrics №1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9270-8668>. E-mail: larum0701@gmail.com.

Authors' contribution:

V.A. Shashel – research design development;
V.G. Nazaretyan, G.V. Naumenko – obtaining and analysis of the data;
L.I. Borovleva – writing the text of the manuscript;
V.G. Nazaretyan, L.I. Borovleva – review of publications on the topic of the article.

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.988 : 575.25 : (470.61) : (477.75)

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-62-71

Сравнительный анализ геномного разнообразия SARS-COV-2, циркулирующих на территориях ростовской области и республики крым в период с марта по июнь 2021 г.

А.К. Носков¹, О.А. Подойницына¹, А.С. Водошнянов¹, Р.В. Писанов¹, Е.В. Ковалев²,
Н.А. Пенковская³, С.С. Слиш², Е.Г. Янович¹, Д.А. Кузнецова¹, С.О. Водошнянов¹, О.С. Чемисова¹

¹ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

³ Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, Симферополь, Россия

Цель: сравнительный анализ геномного разнообразия штаммов, циркулирующих на территориях Ростовской области и Республики Крым в период с марта по июнь 2021 г.

Материалы и методы: были секвенированы 194 образца, для 186 из них удалось установить геноварианты с использованием программы Pangolin. Для образцов, относящихся к альфа и дельта геновариантам, было проведено множественное выравнивание и построены дендрограммы.

Результаты: для территорий Ростовской области и Республики Крым с марта по июнь установлена смена преобладающих геновариантов. В весенний период на обеих исследуемых территориях выявлено увеличение доли вариантов альфа, а затем появление вариантов дельта, занявших доминирующее положение в июле.

Выводы: установлено, что альфа геноварианты какое-то время циркулировали на территории Ростовской области и накопили пул общих мутаций, а образцы, относящиеся к этой линии, обнаруженные в Крыму, демонстрируют сходство с вариантами, выявленными на территории Москвы и МО. В конце мая начинает выявляться геновариант дельта, который стремительно вытесняет другие линии на всех рассматриваемых в данном исследовании территориях.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, геновариант, альфа, дельта, Ростовская область, Республика Крым

Для цитирования: Носков А.К., Подойницына О.А., Водошнянов А.С., Писанов Р.В., Ковалев Е.В., Пенковская Н.А., Слиш С.С., Янович Е.Г., Кузнецова Д.А., Водошнянов С.О., Чемисова О.С. Сравнительный анализ геномного разнообразия SARS-COV-2, циркулирующих на территориях Ростовской области и Республики Крым в период с марта по июнь 2021 г. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-62-71.

Контактное лицо: Оксана Андреевна Подойницына, e-mail oksankashalu@yandex.ru

Comparative analysis of the genomic diversity of SARS-COV-2 circulating in the territories of the Rostov region and the republic of Crimea in the period from March to June 2021

A.K. Noskov¹, O.A. Podoinitsina¹, A.S. Vodopianov¹, R.V. Pisanov¹, E.V. Kovalev², N.A. Penkovskaya³,
S.S. Slis², E.G. Yanovich¹, D.A. Kuznetsova¹, S.O. Vodopianov¹, O.S. Chemisova¹

¹ Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

² Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

³ Interregional Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Russia

Objective: To compare the genomic diversity of SARS-CoV-2 strains that were spread in the Rostov region and the Republic of Crimea in the period from March to June 2021.

Materials and Methods: A total of 194 samples were sequenced and 186 genovariants were recognized among them using the Pangolin program. Multiple alignment was performed and dendrograms were constructed for the samples belonging to the alpha and delta genovariants.

Results: Changes of the predominant genovariants were revealed for territories of the Rostov Region and the Republic of Crimea from March to June. An increasing percent of the alpha variant was observed in both regions during the spring followed by the rapid emergence of the delta variant, which became predominant in June.

Conclusion: It was shown that alpha variant samples from the Rostov region share a pool of common mutations, while in contrast, alpha variant samples from the Republic of Crimea are closer to those sampled from Moscow and Moscow region. At the end of May, the delta gene variant begins to be revealed, which is rapidly replacing other lines in all the territories considered in this study.

Keywords: SARS-CoV-2, genovariant, alpha, delta, Rostov region, Republic of Crimea

For citation: Noskov A.K., Podoynitsina O.A., Vodopianov A.S., Pisanov R.V., Kovalev E.V., Penkovskaya N.A., Slis' S.S., Yanovich E.G., Kuznetsova D.A., Vodopianov S.O., Chemisova O.S. Comparative analysis of the genomic diversity of SARS-CoV-2 circulating in the territories of the Rostov region and the republic of Crimea in the period from March to June 2021. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-62-71.

Corresponding author: Podoynitsina Oksana Andreevna, e-mail oksankashalu@yandex.ru

Введение

Более полутора лет прошло с момента начала пандемии, вызванной SARS-CoV-2. К июню 2021 г. в мире насчитывалось более 173 млн подтвержденных случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, из которых более 3,7 млн были с летальным исходом¹. Широкое развитие методов полногеномного секвенирования и создание общедоступных баз, содержащих данные о нуклеотидных последовательностях вирусов SARS-CoV-2, позволяет изучать особенности циркуляции отдельных клонов возбудителя на различных территориях [1 – 3].

Длина генома SARS-CoV-2 составляет около 30 тысяч пар оснований [4]. В его состав входят 14 открытых рамок считывания (ORF), кодирующих как неструктурные белки (NSP), ответственные за процессы репликации и сборки вирусов, так и структурные белки, включая спайк-белок (S), белок оболочки (E), мембрану / матрицу (M) и нуклеокапсид (N), а также вспомогательные белки. Первая рамка считывания содержит приблизительно 65% вирусного генома и транслируется либо в полипептид pp1a (nsp 1–11), либо в полипептид pp1ab (nsp 1–16). Другие рамки кодируют структурные и вспомогательные белки. Белок S представляет собой трансмембранный белок, который облегчает связывание вирусной оболочки с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2, ACE2), экспрессирующимися на поверхности клеток-хозяев. С точки зрения патогенеза заболевания наиболее значимым компонентом генома коронавирусов является рецептор-связывающий домен (RBD), расположенный в гене спайк-белка вируса и отвечающий за связывание с рецептором клеток человека ACE2, участвуя таким образом в проникновении вируса внутрь клеток. Белок N участвует в репликации РНК, образовании вирионов и уклонении от иммунного ответа. Белок М является одним из наиболее консервативных в структуре белков вириона. Он способствует сборке вирусных частиц.

Белок Е является самым мелким компонентом в структуре SARS-CoV-2, который облегчает продукцию, созревание и высвобождение вирионов [5 – 7].

В настоящее время ВОЗ выделяет четыре линии SARS-CoV-2, которые классифицируются как вызывающие беспокойство (Variants of Concern (VOCs)). В соответствии с номенклатурой PANGO к ним относятся линии B.1.1.7 («британский» геновариант), B.1.351 («Южноафриканский» геновариант), P.1 («бразильский» геновариант) и B.1.617.2 («индийский» геновариант). Им соответствуют обозначения ВОЗ, такие как альфа, бета, гамма и дельта [8]. Линия альфа, впервые идентифицированная в сентябре 2020 г., к апрелю 2021 г. занимала лидирующее положение среди всех определяемых вариантов. Вместе с тем, уже к июню она была вытеснена штаммами SARS-CoV-2, относящимися к линии Pango B.1.617.2, которая имеет индийское происхождение.

Варианты альфа, бета, гамма и дельта характеризуются определенными наборами мутаций в рецептор-связывающем домене спайк-белка, которые влияют на связывание вирусной оболочки с рецепторами ACE2 [5, 6] и могут быть ассоциированы с уклонением от иммунного ответа макроорганизма, что может обеспечивать таким штаммам эволюционное преимущество и способствовать их быстрому распространению. Появление новых линий SARS-CoV-2 с возможно измененными свойствами подчеркивает важность наблюдения за существующими вариантами.

Цель исследования – сравнительный анализ геномного разнообразия вариантов, циркулирующих на территориях Ростовской области и Республики Крым в период с марта по июнь 2021 г.

Задачи: Определить основные линии, выделяемые на территориях Ростовской области и Республики Крым в период с марта по июнь 2021 г.

Определить наличие / отсутствие на данных территориях «британских», «ЮАР», «бразильских» и «индийских» геновариантов.

Провести сравнительный анализ полученных нами данных с данными базы GISAID по Москве, Московской области и Европе.

1 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>

Сравнить нуклеотидные последовательности геновариантов, относящихся к линии B.1.1.7 и выявляемых на территории Ростовской области, а также на территории Республики Крым, с образцами, идентифицированными на территории Москвы и Московской области.

Сравнить нуклеотидные последовательности геновариантов, относящихся к линии B.1.617.2 и выявляемых на территории Ростовской области, а также на территории Республики Крым, с образцами, идентифицированными на территории Москвы и Московской области.

Материалы и методы

Для анализа использовали 203 образца биологического материала, наличие вируса SARS-CoV-2 в которых было подтверждено методом ПЦР. Для подтверждения наличия вируса использовали набор реагентов «АмплиСенс® Cov-Bat-FL». Выделение РНК проводили с использованием набора реагентов «АмплиСенс® РИБО-преп». Получение кДНК проводили с использованием набора «АмплиСенс® Реверта», для наработки специфических

ампликонов применяли праймеры, предложенные консорциумом Artic. Синтез праймеров проводили в ООО «НПФ Синтол» (г. Москва).

Протокол амплификации, предложенный консорциумом Artic, основан на фрагментарной амплификации генома вируса SARS-CoV-2 с использованием 98 пар праймеров, объединённых в два пула. Однако по сообщениям ряда авторов [9, 10] одной из проблем при этом является формирование димеров праймеров, снижающих эффективность амплификации. В связи с этим мы пошли по пути увеличения числа пулов, разделив каждый из пулов еще на две равные группы. Визуальная оценка результатов электрофореза показала более выраженные целевые полосы (около 400 п.о.) и меньшую выраженность димеров праймеров (менее 100 п.о.) при использовании четырёх пулов по сравнению с двумя пулами праймеров, что способствовало лучшей наработке целевого продукта амплификации и давало впоследствии более полное покрытие генома. После амплификации с последующим секвенированием нам удалось получить 194 генома виру-

Таблица / Table 1

Частота обнаружения геновариантов на территориях Ростовской области и Республики Крым в период с марта по июнь 2021 г.

The frequency detection of variants in the Rostov region and the Republic of Crimea territories from March to June 2021 period

Линия Pango	Ростовская область		Республика Крым		Всего в абс. числе (РО + РК)
	Абс. число	%	Абс. число	%	
B.1.1	38	36,5	55	61,1	93
B.1.1.7	25	24,0	11	12,2	36
B.1.617.2	10	9,6	10	11,1	20
B.1.1.130	8	7,7	0	0,0	8
B.1.202	0	0,0	3	3,3	3
B.1.95	2	1,9	1	1,1	3
B.1.1.4	3	2,9	0	0,0	3
B.1.1.220	2	1,9	0	0,0	2
B.1	0	0,0	1	1,1	1
B.1.1.317	1	0,9	0	0,0	1
B.1.351	1	0,9	0	0,0	1
B.1.292	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.151	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.315	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.216	0	0,0	1	1,1	1
B.1.247	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.194	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.102	0	0,0	1	1,1	1
B.1.177.8	0	0,0	1	1,1	1
B.1.1.261	1	0,9	0	0,0	1
B.1.1.141	0	0,0	1	1,1	1
None	8	7,7	5	4,8	13
	104	100	90	100	194

са, из них 193 – с покрытием более 90%. При этом для 64 образцов получено покрытие 100%.

Полимеразную цепную реакцию проводили в объеме 25 мкл в полистироловых микроцентрифужных пробирках на программируемом многоканальном термоциклере «Терцик» (ДНК-технология, г. Москва).

Инкубационная смесь для ПЦР содержала 20 мМ трис-HCl, pH 8,6; 7 мМ MgCl₂, 10 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,5 мМ ЭДТА, 100 мкг/мл БСА, по 250 мкМ каждого из дезокси-нуклеозидтрифосфатов, 15 нМ соответствующего праймера, 2 ед. Taq-полимеразы.

Детекцию ампликонов осуществляли в 1% агарозном геле длиной 10 см при напряжении 220 В.

Секвенирование проводили на приборе MiSeq Illumina, использовали набор nextera dna flex и картридж на 500 циклов². Сборка геномов осуществлялась путём выравнивания на референсную последовательность штамма hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019³ с использованием программ minimap2 [11], samtools [12] и iVar [13].

Генетические линии определяли с помощью программы Pangolin⁴.

Множественное выравнивание производилось для всего генома и было реализовано с использованием программы mafft [14]. Построение филогенетических деревьев осуществляли с помощью FastTree [15]. Визуализацию проводили с помощью iTOL⁵. Для проведения сравнительного анализа использовали данные полногеномного секвенирования, полученные из базы данных GISAID [16].

2 https://support.illumina.com/sequencing/sequencing_kits/nextera-dna-flex-kit/documentation.html

3 GenBank Accession Number MN908947.3

4 <https://github.com/cov-lineages/pangolin>

5 <https://itol.embl.de>

Результаты

Количественная характеристика результатов определения геновариантов SARS-CoV-2 в исследуемых (с использованием программы Pangolin) образцах с территорий Ростовской области (РО) и Республики Крым (РК) отражена в табл. 1.

Динамические результаты аналогичного содержания за этот же временной период с использованием данных по Москве и по странам Европы для последующего проведения сравнительного анализа представлены на рис. 1.

По итогам анализа геномов с использованием программы Pangolin установлено, что наибольшее число SARS-CoV-2, выявленных на территориях Ростовской области и Республики Крым за весь период исследований (март – июнь 2021), относятся к линии «В.1.1» (табл. 1).

По нашим данным эта группа геновариантов была наиболее широко представлена в марте (57,7% в Ростовской области и 81,8% в Республике Крым) и апреле (29,6% и 71,4% соответственно) 2021 г. (табл. 2). В последующие месяцы линия В.1.1. выявлялась с меньшей частотой, что являлось следствием увеличения количества изолятов других линий (рис. 1).

Вытеснение В.1.1. происходило, в частности, за счёт стремительного увеличения на территории РФ геноварианта альфа, а также появления изолятов линии В.1.617.2. На графике (рис. 1) видно, что на территориях Ростовской области и Республики Крым изоляты линии альфа появляются в марте (частота обнаружения составляет 8,9% и 2,3% соответственно). При этом уже в мае в Ростовской области среди всех идентифицированных линий линия В.1.1.7 достигает 47,1%, а в Крыму эта величина составляет 26,3% (Таб. 2). В этот же период в Москве и Московской области впервые регистрировались изоляты линии дельта, количество которых с апреля по насто-

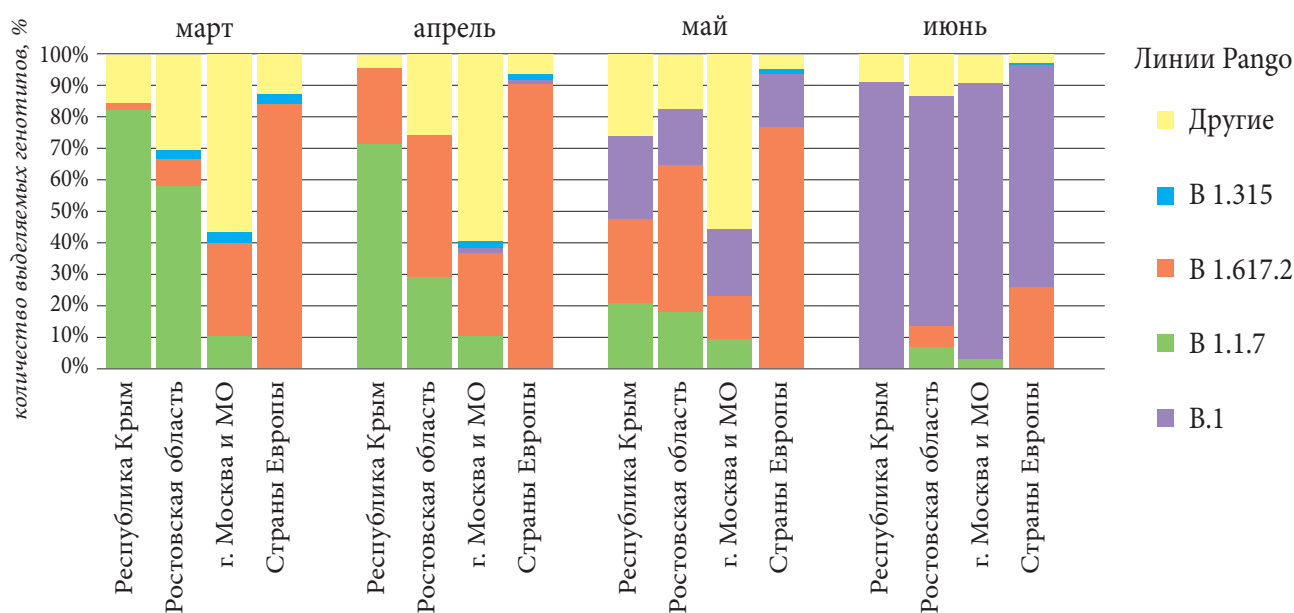


Рисунок 1. Линии Pango (в %), выделяемые на территориях Ростовской области и Республики Крым с марта по июнь 2021 г.

Figure 1. Pango lines (in%) allocated in the territories of the Rostov region and the Republic of Crimea from March to June 2021

ящее время (июнь 2021) продолжает расти. В Ростовской области и Республике Крым «британский» геновариант впервые был обнаружен в марте, и к маю частота выявления представителей этой линии достигла своих максимальных значений на обеих территориях (47,1% и 26,3% соответственно), а в июне их количество стремительно уменьшилось до 6,7% для Ростовской области и 0% для Республики Крым. Изоляты линии B.1.617.2 в Ростовской области и Республике Крым впервые появились в мае, а к июню их количество стремительно выросло (73% в РО и 91% в РК) (табл. 2) и до настоящего времени (июнь 2021 г.) эта линия занимает доминирующее положение (рис. 1).

Увеличение доли линии B.1.1.7 к апрелю 2021 г. с последующим её снижением в мае происходило и на территории Европы. В январе в базе GISAID (данные базы GISAID, не вошедшие в табл. 2) среди всех присутствующих на территории Европы геновариантов линия B.1.1.7 занимает 52,8%. К апрелю эта цифра выросла до 90,7%, а в мае снизилась до 76,5%. При этом «индийский» вариант в марте обнаруживался в странах Европы в количестве 0,01%, а уже к июню его доля составила 70,9% (табл. 2).

Для сравнения последовательностей альфа и дельта вариантов, циркулировавших на территориях Москвы и Московской области, а также Республики Крым и Ростовской области в период с мая по июнь 2021 г., были построены дендрограммы отдельно для каждой из генетических линий (рис. 2, 3).

Обсуждение

При анализе полученных результатов было выявлено, что вытеснение B.1.1. происходило, в частности, за счёт увеличения на территории РФ геноварианта альфа, а также появления и последующего стремительного роста количества представителей линии B.1.617.2 (рис. 1). На территориях Ростовской области и Республики Крым изоляты линии альфа появляются в марте (частота обнаружения составляет 8,9% и 2,3% соответственно). Всего на указанных выше территориях обнаружено 36 изолятов, относящихся к варианту B.1.1.7 и 20 – относящихся к геноварианту дельта (табл. 1).

При сравнении полученных результатов с данными

базы GISAID, в соответствии с которыми линия B.1.1.7 выявляется на территории Москвы и Московской области в январе с частотой 16,3%, а далее доля обнаружения этих изолятов растёт, достигая к марту 29,0% (данные базы), можно видеть, что тенденция к повышению частоты обнаружения изолятов варианта альфа характерна также для территорий Ростовской области и Республики Крым, но с некоторым отставанием. По-видимому, это связано с тем, что, являясь экономическим и транспортным центром, столица обладает высокой интенсивностью миграционных процессов, как международных, так и внутригосударственных, способствующих распространению SARS-CoV-2 и росту заболеваемости COVID-19 в периферийных регионах страны. По данным базы GISAID, максимальное количество «британских» геновариантов в Москве и Московской области было обнаружено в марте, а в апреле и далее наблюдалось постепенное уменьшение представителей этой линии (табл. 2).

Таким образом, в странах Европы, на территориях Москвы и МО, Ростовской области и Республики Крым с марта по июнь 2021 г. происходила смена доминирующих геновариантов. В начале весны растёт частота обнаружения изолятов, относящихся к линии альфа, а затем геновариант дельта стремительно вытесняет другие линии на всех рассматриваемых в данном исследовании территориях, что, по нашему мнению, связано с его более высокой контагиозностью.

Сравнивая генетические последовательности «британских» изолятов, выявленных на территориях Ростовской области, Республики Крым, а также Москвы и МО, установлено, что подавляющее большинство изолятов линии B.1.1.7, выявленных в Ростовской области за рассматриваемый период, располагались на дендрограмме отдельным кластером. Только один изолят (N 312 Батайск 01.04.2021) не вошел в этот кластер, составив одну ветвь с изолятами Московской области. Полученные результаты свидетельствуют о внутренней циркуляции данного этиологического агента на территории области на фоне отсутствия случаев его заноса с других субъектов РФ и из-за рубежа или наличия единичных случаев завоза с других территорий без дальнейшего распространения среди населения РО (рис. 2).

Таблица / Table 2

Частота встречаемости геновариантов VOC на территориях Ростовской области и Республики Крым, а также Москвы, МО и Европы
The frequency of occurrence of VOC variants in the Rostov region and the Republic of Crimea territories, as well as Moscow, the Moscow Region and Europe

Месяц	Генотипы, вызывающие настороженность											
	B.1.1				B.1.1.7				B.1.617.2			
	РО*	РК**	Мск***	Евр****	РО	РК	Мск	Евр	РО	РК	Мск	Евр
март	57,7%	81,8%	9,8%	0,5%	8,9%	2,3%	29%	84,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
апрель	29,6%	71,4%	10,2%	0,2%	44,4%	23,8%	26,5%	90,7%	0,0%	0,0%	1,9%	1,0%
май	17,6%	21,1%	8,8%	0,2%	47,1%	26,3%	14,7%	76,5%	17,6%	26%	20,5%	17,7%
июнь	6,7%	0,0%	2,8%	0,1%	6,7%	0%	0,0%	26,2%	73,3%	90,9%	87,9%	70,9%

* Ростовская область; ** Республика Крым; *** Москва и Московская область; **** Страны Европы

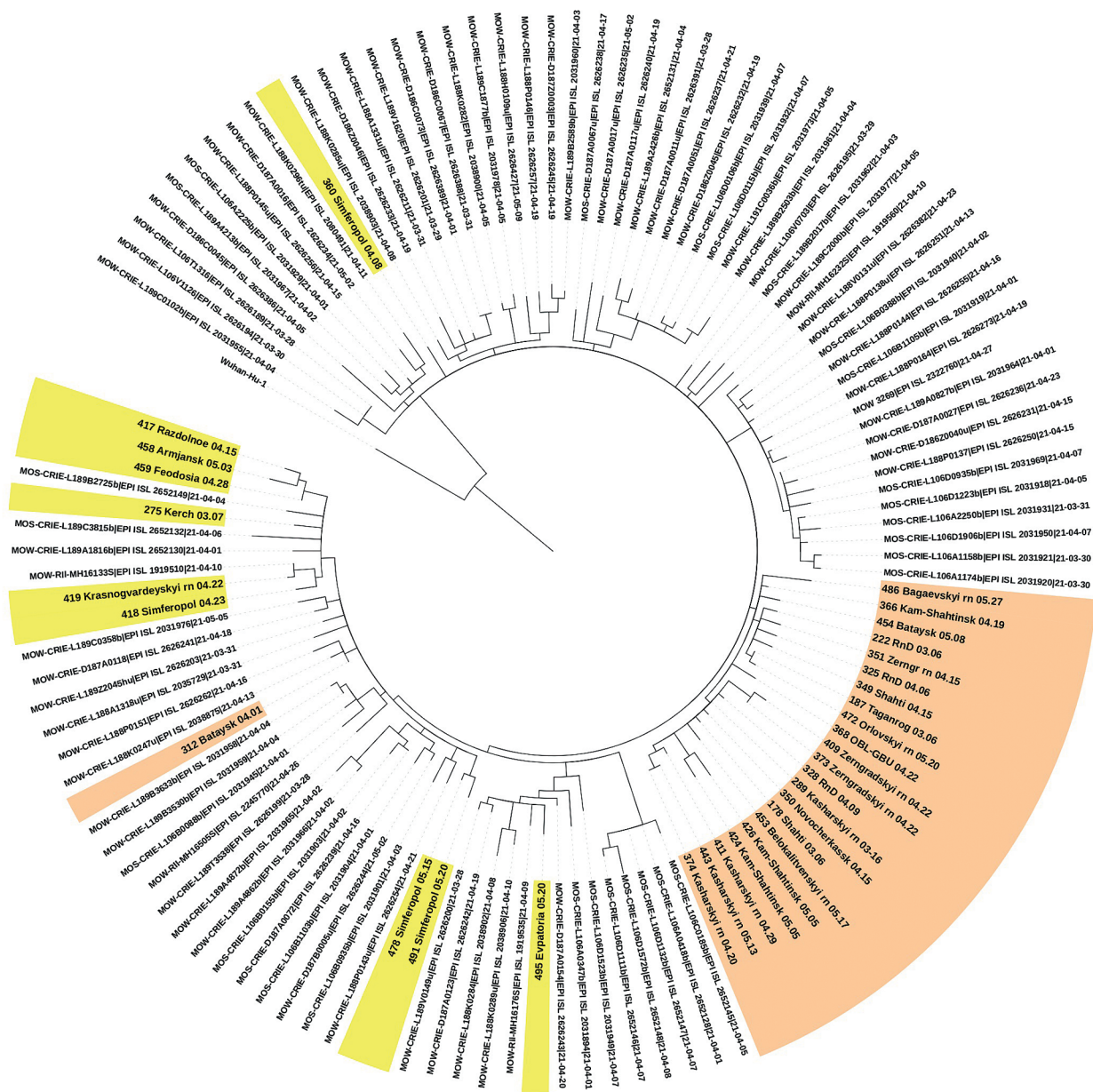


Рисунок 2. Дендрограмма. Сравнение изолятов линии В.1.1.7, выявленных в Ростовской области (оранжевый цвет), Республике Крым (желтый цвет), в Москве и Московской области.

Figure 2. Dendrogram. Comparison of isolates of the B. 1.1.7 line detected in the Rostov region (orange color), the Republic of Crimea (yellow color), in Moscow and the Moscow region.

Максимальное количество SARS-CoV-2, принадлежащих к линии В.1.1.7 для Ростовской области и Республики Крым приходилось на май, а затем количество этих изолятов стремительно снизилось. Можно предположить, что в весенний период большую часть пассажиропотока составляют люди, перемещающиеся в рамках деловых поездок, поскольку сезон отпусков еще не наступил. В то же время изоляты линии альфа, полученные на территории Крыма, располагаются отдельными небольшими кластерами, что свидетельствует как о наличии в Крыму изолятов, некоторое время циркулирующих на данной территории, так и о множественных завозах на данную территорию из столичного региона.

Изоляты линии В.1.617.2 в Ростовской области и Республике Крым впервые отмечены в мае, а к июню их количество стремительно выросло (73% в РО и 91% в РК). Изоляты, появившиеся в Крыму в мае, расположены на дендрограмме в одном кластере, что может быть обусловлено завозом возбудителя с последующим локальным распространением (рис. 3). В июне происходит стремительное увеличение количества «индийских» геновариантов, что совпадает с начавшимся сезоном отпусков. Июньские изоляты линии дельта, выявленные в Крыму, а также часть майских изолятов этой линии, располагаются на дендрограмме либо отдельно в разных кластерах, образуя при этом общие ветви как с москов-

скими, так и с изолятами, выявленными на территории Ростовской области, либо локально, что свидетельствует о постоянно происходящих заносах. С началом сезона отпусков увеличилась интенсивность распространения вируса среди восприимчивого населения. Вероятно, она будет продолжать нарастать до окончания туристического сезона.

Выводы

В период с марта по июнь 2021 г. на территориях Ростовской области и Республики Крым происходила постепенная смена доминирующих линий SARS-CoV-2 с

преобладанием В.1.1 в марте, увеличением доли изолятов линии альфа в апреле и мае, а затем появление и стремительное увеличение дельта-изолятов к июню на обеих территориях. Единственный изолят линии В.1.315 был обнаружен на территории Ростовской области, а представители линии Р.1 обнаружены не были.

Сравнивая полученные данные с данными базы Gisaid, можно сделать вывод о том, что смена доминирующих геновариантов происходила как на территории Москвы и МО, так и на территории Европы, но в более ранние сроки. По видимому, основными воротами для ввоза новых линий на территорию России является сто-

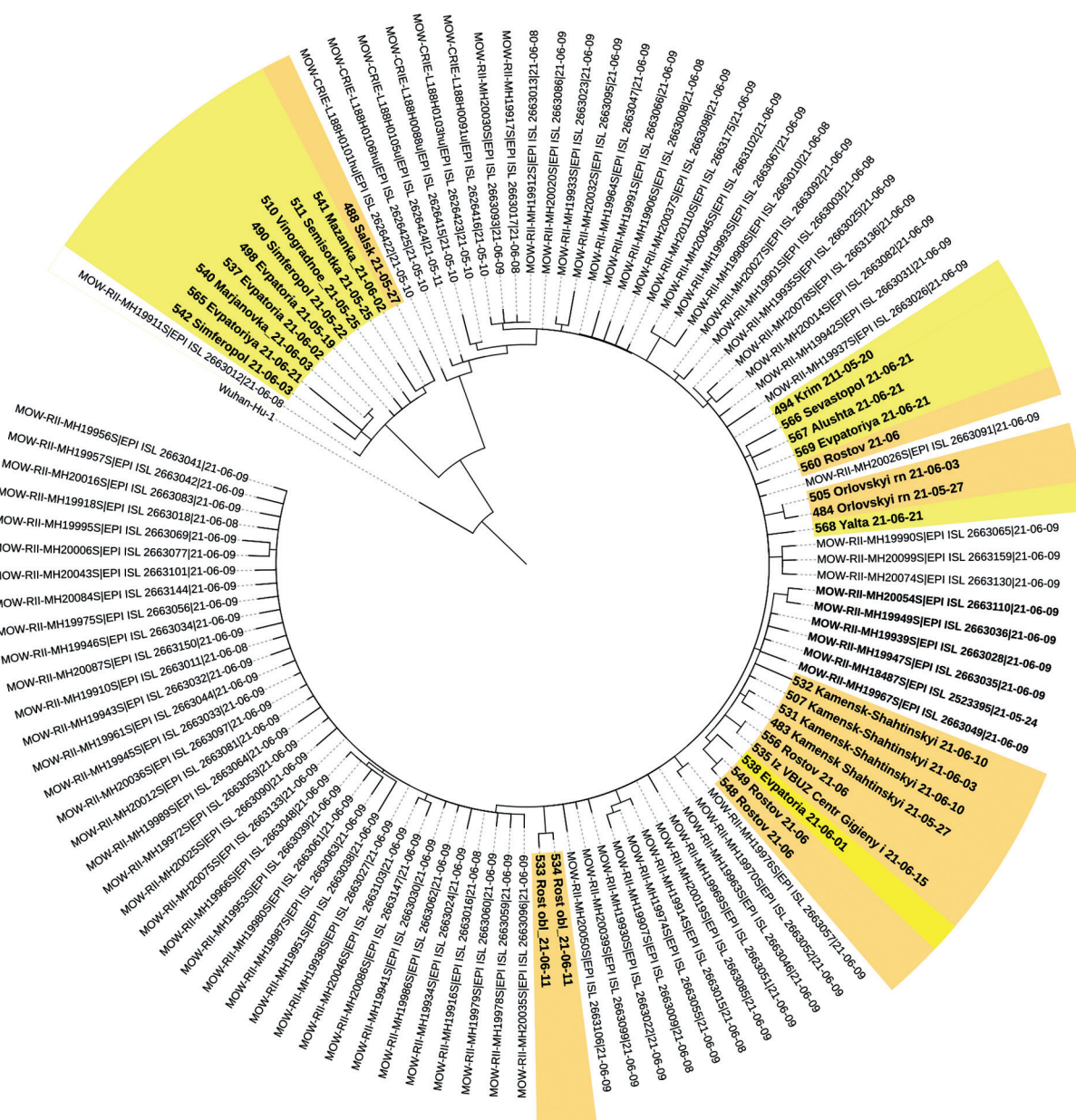


Рисунок 3. Дендрограмма. Сравнение образцов линии В.1.617.2, выявленных в Ростовской области (оранжевый цвет), Республике Крым (желтый цвет), а также в Москве и Московской области.

Figure 3. Dendrogram. Comparison of samples of the B. 1.617.2 line detected in the Rostov region (orange color), the Republic of Crimea (yellow color), as well as in Moscow and the Moscow region.

лица, как основной логистический центр страны. А распространение изолятов вглубь территории, в основном, осуществляется с некоторой задержкой, что позволяет прогнозировать ситуацию в регионах.

«Британские» варианты, выявленные в Ростовской области, по видимому какое-то время циркулировали на этой территории и накопили пул общих мутаций, в то время как изоляты данной линии, выявленные в Крыму, демонстрировали сходство генома с различными изолятами, выявленными на территории Москвы и МО, что указывает на серию независимых завозов данных вирусов на территорию республики.

Большинство изолятов «индийского» варианта, идентифицированные в конце мая и начале июня в Крыму, отличаются от московских и, вероятно, какое-то время циркулировали на территории Крыма, в то время как В.1.617.2, изолированные в июне, а также изоляты, вы-

явленные в Ростовской области, проявляют больше сходства с московскими.

Наблюдаемое в летний период распространение линии В.1.617.2 уже привело к росту заболеваемости. При условии несоблюдения населением мер личной и общественной безопасности, а также при несвоевременной вакцинации, вероятно, количество больных ещё может увеличиваться, достигнув пика в сентябре-октябре, когда завершится сезон отпусков и основная масса населения вернется в организованные коллективы по месту учебы и работы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Каптелова В.В., Сперанская А.С., Самойлов А.Е., Валдохина А.В., Буланенко В.П. и др. Мутации в геномах Sars-CoV-2 биологических образцов, полученных в конце марта – начале апреля, от пациентов города Москвы. // *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность»*; Октябрь 6-8, 2020; Москва. doi: 10.36233/978-5-9900432-9-9-147.
- Косырева А.Н., Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Шарухов Г.В., Летюшев А.Н., Степанова К.Б. Результаты выявления Sars-CoV-2 и других возбудителей внебольничных пневмоний методом ПЦР в Тюменской области в апреле – июле 2020 // *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность»*; Октябрь 6-8, 2020; Москва. doi: 10.36233/978-5-9900432-9-9-153
- Nagy Á, Pongor S, Györfy B. Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome. // *Int J Antimicrob Agents*. – 2021. Т.57. – V.2. – P.106272. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106272
- Devika S., Soojin V. Yi. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. // *Exp Mol Med*. – 2021. – Т.53. – V.4. – P.537 – 547. DOI: 10.1038/s12276-021-00604-z
- Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2021. – Т.54. – V.2. – P.159–163. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Wong N.A., Saier M.H. The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis settings. // *Int. J. Mol. Sci*. – 2021. – Т.22. – V.3. – P.1308; DOI: 10.3390/ijms22031308
- Wang M., Zhao R., Gao L., Xue-Fei Gao, Wang D. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development Front Cell. // *Infect Microbiol*. – 2020. – Т.10. – P.587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269
- Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A. Evolving biothreat of variant SARS-CoV-2 – molecular properties, virulence and epidemiology. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2021. – Т.25. – V.12. – P.4405–4412. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26151.
- Tyson JR, James P, Stoddart D, Sparks N, Wickenhagen A, et al. Improvements to the ARTIC multiplex PCR method for SARS-CoV-2 genome sequencing using nanopore. // *bioRxiv* [Preprint]. – 2020. – 4:2020.09.04.283077. DOI: 10.1101/2020.09.04.283077

REFERENCES

- Kaptelova V.V., Speranskaya A.S., Samoilov A.E., Valдохина A.V., Bulanenko V.P. et al. Mutations in the genomes of Sars-CoV-2 from clinical samples obtained in late March – early April from patients in Moscow. *Russian national scientific and practical conference with international participation “Molecular Diagnostics and Biosafety – 2020”*; October 6–8, 2020; Moscow. (In Russ) doi: 10.36233/978-5-9900432-9-9-147
- Kosyrev A.N., Bakshtanovskaya I.V., Stepanova T.F., Letyshev A.N., Stepanova K.B. Results of detection Sars-CoV-2 and other pathogens of community-acquired pneumonia by PCR in the Tyumen oblast in April – July 2020. Russian national scientific and practical conference with international participation “Molecular Diagnostics and Biosafety – 2020”; October 6–8, 2020; Moscow. (In Russ) doi:10.36233/978-5-9900432-9-9-153
- Nagy Á, Pongor S, Györfy B. Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(2):106272. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106272
- Devika S., Soojin V. Yi. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 2021;53(4):7–547. DOI: 10.1038/s12276-021-00604-z
- Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(2):159–163. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Wong N.A., Saier M.H. The SARS-Coronavirus Infection Cycle: A Survey of Viral Membrane Proteins, Their Functional Interactions and Pathogenesis settings. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(3):1308. DOI: 10.3390/ijms22031308
- Wang M., Zhao R., Gao L., Xue-Fei Gao, Wang D. et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development Front Cell. *Infect Microbiol*. 2020;10:587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269
- Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A. Evolving biothreat of variant SARS-CoV-2 – molecular properties, virulence and epidemiology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(12):4405–4412. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26151.
- Tyson JR, James P, Stoddart D, Sparks N, Wickenhagen A, et al. Improvements to the ARTIC multiplex PCR method for SARS-CoV-2 genome sequencing using nanopore. *bioRxiv* [Preprint]. 2020:2020.09.04.283077. DOI: 10.1101/2020.09.04.283077

10. Itokawa K., Sekizuka T., Hashino M., Tanaka R., Kuroda M. Disentangling primer interaction improves SARS-CoV-2 genome sequencing by multiplex tiling PCR. // *PLoS ONE*. – 2020. – T.15. – V.9. – P.0239403. DOI: 10.1371/journal.pone.0239403
11. Li H. Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences. // *Bioinformatics*. – 2018. – V.34. – P.3094-3100. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty191
12. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N. et al. The Sequence alignment/map (SAM) format and SAMtools. // *Bioinformatics*. – 2009. – V.25. – N.16. – P.2078-2079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352
13. Grubaugh N.D., Gangavarapu K., Quick J., Matteson N.L., De Jesus J.G. et al. An amplicon-based sequencing framework for accurately measuring intrahost virus diversity using PrimalSeq and iVar. // *Genome Biol.* – 2019. – V.8 DOI: 10.1186/s13059-018-1618-7
14. Katoh K., Misawa K., Kuma K., Miyata T. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – V.30. – P.3059 – 3066. DOI: 10.1093/nar/gkf436
15. Price M.N., Dehal P.S., Arkin A.P. FastTree 2 – Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. // *PLoS ONE*. – 2010. – V.5. – N.3. – P.9490. DOI: 10.1371/journal.pone.0009490
16. Elbe S., Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. // *Global Challenges*. – 2017. – V.1. – P.33-46. DOI: 10.1002/gch2.1018
10. Itokawa K., Sekizuka T., Hashino M., Tanaka R., Kuroda M. Disentangling primer interaction improves SARS-CoV-2 genome sequencing by multiplex tiling PCR. *PLoS ONE*. 2020;15(9):0239403. DOI: 10.1371/journal.pone.0239403
11. Li, H. Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences. *Bioinformatics*. 2018;34:3094-3100. DOI:10.1093/bioinformatics/bty191
12. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J., Homer N. et al. The Sequence alignment/map (SAM) format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078-9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352
13. Grubaugh N.D., Gangavarapu K., Quick J, Matteson N.L., De Jesus J.G. et al. An amplicon-based sequencing framework for accurately measuring intrahost virus diversity using PrimalSeq and iVar. *Genome Biol*. 2019;8 DOI: 10.1186/s13059-018-1618-7
14. Katoh K., Misawa K., Kuma K., Miyata T.) MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic Acids Res*. 2002;30:3059-3066. DOI: 10.1093/nar/gkf436
15. Price M.N., Dehal P.S., Arkin A.P. FastTree 2 – Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9490. DOI: 10.1371/journal.pone.0009490
16. Elbe S., Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global Challenges*. 2017;1:33-46. DOI: 10.1002/gch2.1018

Информация об авторах

Носков Алексей Кимович, к.м.н., директор Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0550-2221, e-mail: noskov-epid@mail.ru

Подойницына Оксана Андреевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9996-4189, e-mail: oksankashalu@yandex.ru

Водопьянов Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9056-3231

Писанов Руслан Вячеславович, к.б.н., и.о. заведующего лаборатории диагностики особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7178-8021

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0840-4638.

Пеньковская Наталья Александровна, руководитель Межрегионального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю – главный государственный санитарный врач по Республике Крым и г.Севастополю. Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-0749-6286

Information about the authors

Alexey K. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Director of Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Russia. ORCID: 0000-0003-0550-2221, e-mail: noskov-epid@mail.ru

Oksana A. Podoyntsina, Dr. Sci. (Biol.) researcher at the Laboratory of Microbiology of Cholera Rostov-on-Don Plague Control Research Institute. ORCID: 0000-0002-9996-4189, e-mail: oksankashalu@yandex.ru

Aleksej S. Vodopianov, Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the Laboratory of the diagnosis particularly dangerous Infections Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 000-0002-9056-3231

Ruslan V. Pisanov, Dr. Sci. (Biol.) the acting head Laboratory of the diagnosis particularly dangerous Infections Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7178-8021

Evgenij V. Kovalev, the Chief of Surveillance of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia ORCID: 0000-0002-0840-4638

Natalja A. Pen'kovskaja, the head of the Interregional Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Crimea and the federal city of Sevastopol is the chief state sanitary doctor for the Republic of Crimea and the city of Sevastopol. Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-0749-6286

Слиш Сергей Сергеевич, главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2649-8949

Янович Евгения Григорьевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7571-7848.

Кузнецова Дарья Александровна, научный сотрудник лаборатории микробиологии чумы, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4198-0629

Водошняков Сергей Олегович, д.м.н., и.о. зав. лабораторией биохимии микробов, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4336-0439

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., и.о. зав. музея живых культур, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4059-2878.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Sergej S. Slis, leading researcher of the Department of Epidemiological surveillance of Head Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2649-8949

Evgeniya G. Yanovich, Dr. Sci. (Med.), junior research associate, laboratory of epidemiology of particularly dangerous infections of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0001-7571-7848.

Darja A. Kuznetsova, researcher at the Laboratory of Plague Microbiology of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-4198-0629

Sergey O. Vodopianov, Dr. Sci. (Med.) acting head of the Laboratory of Biochemistry of microbes of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0003-4336-0439

Olga S. Chemisova, Dr. Sci. (Biol.) the acting head of the Museum of Living Cultures of the Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-don, Russia. ORCID: 0000-0002-4059-2878.

Authors' contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Получено / Received: 03.08.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021

© Коллектив авторов, 2021
УДК 617.557-007.274-018.2-097-055.2
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77

Иммунокомпетентные клетки в ткани спаек пациенток со спаечным процессом в малом тазу

Г.А. Пучкина, А.Н. Сулима, А.А. Давыдова

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым, Россия

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия

Цель: изучить морфологические особенности и субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток ткани спаек у женщин со спаечным процессом органов малого таза. **Материалы и методы:** исследование выполнено на операционном материале, полученном от 70 женщин в возрасте от 23 до 40 лет. Из них 50 образцов ткани перитонеальных спаек от пациенток со спаечным процессом органов в малом тазу I – II степени, которым выполнялся адгезиолизис, и 20 образцов париетальной брюшины от здоровых женщин, которым выполнялась эндоскопическая стерилизация с целью контрацепции или завершения генеративной функции. Применяли гистологический, иммуногистохимический и морфометрический методы исследования. **Результаты:** иммунологические изменения в ткани спаек характеризовались активацией Т-клеточного звена иммунитета, что подтверждалось значимым увеличением содержания CD4+ ($p < 0,001$), CD8+ ($p < 0,001$), сдвигом баланса иммунорегуляторных субпопуляций в сторону CD8+, более низким показателем иммунорегуляторного индекса ($p = 0,015$), недостаточностью гуморального звена иммунитета, а именно отсутствием содержания CD20+ на фоне незначительного увеличения пула CD138+. **Выводы:** с целью профилактики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у пациенток репродуктивного возраста необходимо применять иммуномодулирующую терапию в раннем послеоперационном периоде, что позволит улучшить результаты хирургического лечения и является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: спаечный процесс, иммунокомпетентные клетки, субпопуляция лимфоцитов, морфологические и иммуногистохимические особенности.

Для цитирования: Пучкина Г.А., Сулима А.Н., Давыдова А.А. Иммунокомпетентные клетки в ткани спаек пациенток со спаечным процессом в малом тазу. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77.

Контактное лицо: Галина Анатольевна Пучкина, puchkina.g.a@mail.ru

Immunocompetent cells in the tissue of adhesives of patients with adhesion process in the small pelvis

G.A. Puchkina, A.N. Sulima, A.A. Davidova

S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

Objective: To study the morphological features and subpopulation composition of immunocompetent cells of adhesion tissue in women with adhesions of the pelvic organs. **Materials and Methods:** The study was carried out using surgical material obtained from 70 women aged 23 to 40 years. Of these, 50 tissue samples of peritoneal adhesions from patients with adhesions of organs in the small pelvis of I – II degree who underwent adhesiolysis and 20 samples of parietal peritoneum from healthy women who underwent endoscopic sterilization for contraception or completion of generative function. The authors used histological, immunohistochemical, and morphometric research methods. **Results:** Immunological changes in adhesion tissue were characterized by the activation of the T-cell link of immunity. It was confirmed by a significant increase in the content of CD4+ ($p < 0.001$), CD8+ ($p < 0.001$), a shift in the balance of immunoregulatory subpopulations towards CD8+, a lower indicator of the immunoregulatory index ($p = 0.015$), and insufficiency of the humoral link of immunity, namely, the absence of CD20+ content against the background of a slight increase in the CD138+ pool. **Conclusion:** To prevent the postoperative adhesion process in the small pelvis in patients of reproductive age, it is necessary to apply immunomodulatory therapy in the early postoperative period, which will improve the results of surgical treatment and is pathogenetically justified.

Keywords: adhesions, immunocompetent cells, lymphocytes subpopulation, morphological and immunohistochemical features.

For citation: Puchkina G.A., Sulima A.N., Davidova A.A. Immunocompetent cells in the tissue of adhesives of patients with adhesion process in the small pelvis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-72-77.

Corresponding author: Galina A. Puchkina, puchkina.g.a@mail.ru

Введение

Спаечный процесс в малом тазу по-прежнему остается актуальным вопросом оперативной гинекологии. Доказано, что спаечный процесс является осложнением до 90 % всех гинекологических операций [1,2]. Послеоперационные спайки резко снижают качество жизни пациенток [3], приводят к хроническим тазовым болям [4] и бесплодию [5]. В последние годы некоторые исследователи, изучая патогенез спаечного процесса, приходят к заключению, что одним из звеньев спайкообразования является измененная иммунобиологическая реактивность организма [6,7]. Однако до настоящего времени роль иммунной системы в патогенезе спаечного процесса изучена не до конца.

Изучение клеточных механизмов формирования послеоперационных спаек были сосредоточены преимущественно на роли перитонеальных макрофагов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и цитокинов [7 – 9]. В ранее выполненных работах доказана ведущая роль Т-лимфоцитов в координации и регулировании хемотаксических ответов при различных инфекционных, аутоиммунных и воспалительных заболеваниях тканей [10 – 12]. Однако имеются единичные экспериментальные исследования [13,14], в которых приводятся данные о значении Т-лимфоцитов в развитии послеоперационного спаечного процесса, недостаточные для однозначных выводов.

В основе иммунных механизмов патогенеза спайкообразования лежат нарушения процессов рекрутирования моноцитов, дифференцирующихся в макрофаги и секретирующих ряд цитокинов, хемокинов и факторов роста, с привлечением клеток гуморального иммунитета – плазмочитов и их предшественников В-лимфоцитов, – что обуславливает патологическую регенерацию ткани в очаге воспаления [9]. При этом в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвящённых изучению роли субпопуляционного состава В-лимфоцитов в развитии послеоперационных спаек.

Основываясь на данных о значении иммунной системы в регуляции эксплицированности воспаления и его исхода, мы предположили, что изменение состава и количества экспрессии иммунокомпетентных клеток имеют решающее значение в организации воспалительного процесса, ведущего к развитию послеоперационного спаечного процесса органов малого таза.

Цель исследования – изучение морфологических особенностей и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток ткани спаек у женщин со спаечным процессом в малом тазу. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» согласно приказа №12/4/107 от 16.06.2021, спланировано и проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациентки со спаечным процессом в малом тазу и здоровые женщины, включённые в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Материалы и методы

Исследование выполнено на операционном материале, полученном от 70 женщин в возрасте от 23 до 40 лет

(средний возраст – 36,2 [33,1 – 37,2] лет. Из них 50 образцов ткани перитонеальных спаек от пациенток со спаечным процессом в малом тазу I – II степеней (согласно критериям R-AFS), которым выполнялся адгезиолизис, и 20 образцов париетальной брюшины от здоровых женщин, которым выполнялась эндоскопическая стерилизация с целью контрацепции или завершения генеративной функции.

Гистологическое исследование ткани спайки и париетальной брюшины проводили по стандартной методике. Для обзорной оценки структурных особенностей тканей применяли окраску гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани выполняли согласно стандартизированной методике с использованием приготовленных микропрепаратов образцов ткани спайки и париетальной брюшины. Идентификацию CD4+, CD8+, CD20+, CD138+ лимфоцитов проводили с использованием панели из четырёх моноклональных мышиных антител (Clone 4B12 Ready-to-Use, Clone C8/144B Ready-to-Use, Clone L26 Ready-to-Use, Clone MI15 Ready-to-Use (компания DAKO)) и системы визуализации NovocastNovolink™ на основе компактного полимера NovolinkCompactPolymer™ (Leica, Германия) на иммуногистостейнере BondMax (Leica, Германия). В каждом срезе проводили подсчет абсолютного числа иммунокомпетентных клеток, меченных соответствующими антителами в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400 с помощью программы Software DP-SOFT. Перечисляли на 1 мм 2 среза.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли посредством цифровой камеры OLYMPUS 5050Z, установленной на микроскопе «Olympus CX-41».

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. В качестве описательных статистик для количественных величин применяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ ($\pm$)). Межгрупповое сравнение проводили с применением критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми $p < 0,05$.

Результаты

При изучении спаечного материала, полученного в ходе оперативного вмешательства, было обнаружено, что тазовые перитонеальные спайки представляли собой массивы соединительной ткани со слабовыраженными признаками интерстициального отека, частично покрытые мезотелием. По консистенции спайки рыхлые и разволокненные с очаговыми фибриноидными изменениями и гиалинозом. Покровный мезотелий состоял из уплощённых клеток кубической формы либо формировал подобие «подушек», представленных пролиферирующими мезотелиоцитами. В составе спаек визуализировались тонкие нервные стволы, очаговая слабо либо умеренно выраженная, в основном периваскулярная мононуклеарная инфильтрация. В некоторых наблюдениях в состав ткани спайки входили также адипоциты, образующие очаговые скопления или полностью прорастающие спайку. В толще спайки также обнаруживались пучковые разрастания сосудов микроциркулярного русла, представляющие собой преимущественно артериолы с нарушением архитектоники эндотелиоцитов, что про-

являлось в перпендикулярном их расположении относительно интимы сосудов. Кровеносные капилляры были, как правило, полнокровны, в некоторых случаях в них наблюдались явления стаза и сладжирования эритроцитов.

При ИГХ исследовании спаечного материала установлено, что CD4+ Т-лимфоциты располагаются в виде полосовидных инфильтратов и очаговых периваскулярных скоплений (рис. 1А). CD8+Т-лимфоциты располагались в основном субмезотелиально, в виде периваскулярных скоплений (рис. 1Б).

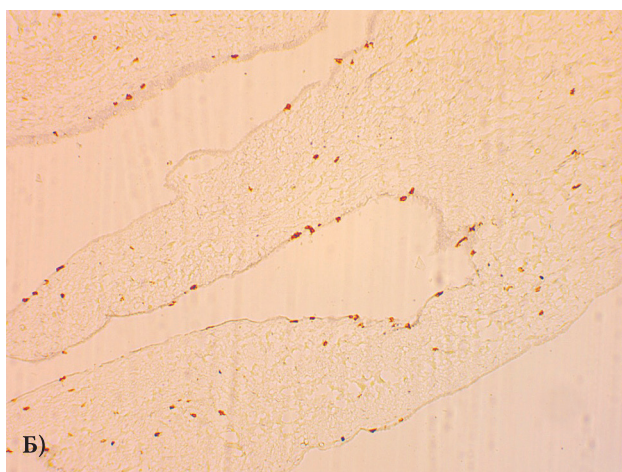
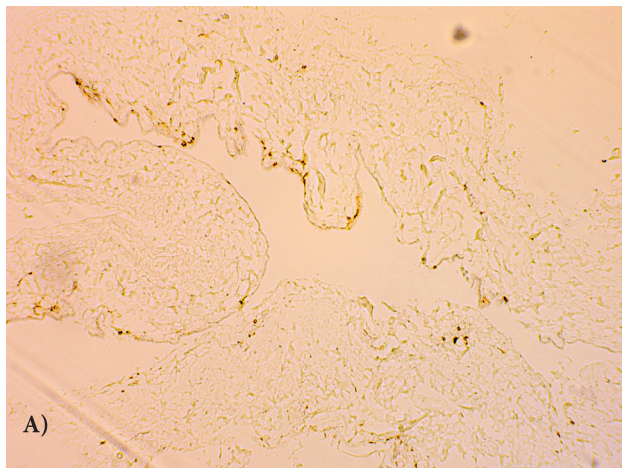


Рисунок 1. Фрагмент перитонеальной спайки.

Примечания: А – полосовидные инфильтраты из CD4+ Т-лимфоциты. ИГХ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100х. Б – субмезотелиально расположенные CD8+ Т-лимфоциты. ИГХ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

Figure 1. Fragment of peritoneal adhesions.

Notes: A – stripe infiltrates from CD4 + T-lymphocytes. IHC. Staining with hematoxylin and eosin. Uv. 100x. B – submesothelial CD8 + T-lymphocytes. IHC. Staining with hematoxylin and eosin. Uv. 100x.

При ИГХ исследовании спаечного материала установлено, что CD138+ располагались преимущественно периваскулярно, в составе мононуклеарных инфильтратов (рис. 2).

Необходимо отметить, что в ткани спаек не обнаружено CD20+В-лимфоцитов.

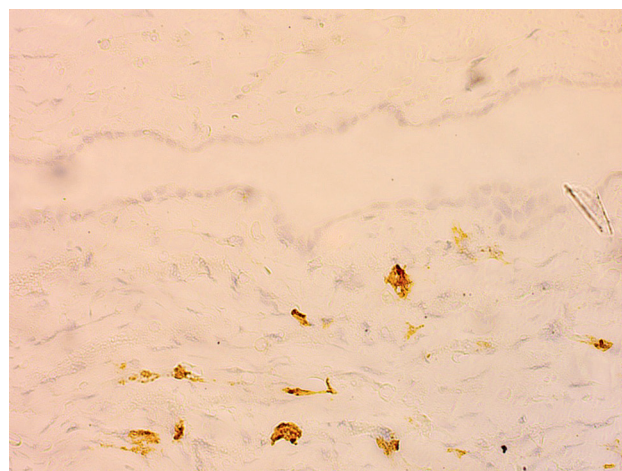


Рисунок 2. Фрагмент перитонеальной спайки с очаговыми скоплениями CD138+ клеток в ткани спайки. ИГХ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100х.

Figure 2. Fragment of peritoneal adhesion with focal accumulations of CD138 + cells in adhesion tissue. IHC. Staining with hematoxylin and eosin. Uv. 100x.

При морфометрическом анализе субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток ткани спаек у женщин со спаечным процессом в малом тазу и перитонеальной брюшины у здоровых женщин были получены данные, представленные в табл.1.

В ткани спаек по сравнению с париетальной брюшиной визуализировалось более высокое статистически значимое количество CD4+Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, отсутствие содержания CD20+-В-лимфоцитов. Количество CD138+ клеток было несколько повышено, однако не достигало статистической значимости.

Обсуждение

Иммунной системе отведена основная роль с позиции регуляции эксплицированности воспаления и его исхода [15]. Известно, что именно функциональное состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета во многом определяет течение и исход воспалительного процесса в брюшной полости [16].

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей фенотипического состава иммунокомпетентных клеток в ткани спаек у женщин со спаечным процессом в малом тазу I – II степени.

Иммунный компартмент брюшины – это микросреда с определенным репертуаром различных субпопуляций лимфоцитов, запускающих каскад молекулярных процессов [17]. Согласно современным представлениям, ведущее место в иницировании иммунологической реакции принадлежит активации пула антигенраспознающих CD4+Т-хелперных клеток, предопределяющих характер и интенсивность иммунного ответа [18]. Как показали результаты нашего исследования, в ткани спайки по сравнению с париетальной брюшиной регистрируется более высокое статистически значимое количество CD4+Т-лимфоцитов. Полученные нами данные близки к результатам экспериментальной работы Doo Ryeon Chung et al. [13], в которой показано, что CD4+Т-лимфоциты играют значимую роль

Таблица / Table 1

Сравнительный анализ экспрессии иммунокомпетентных клеток в ткани спаек и перитонеальной брюшине
Comparative analysis of the expression of immunocompetent cells in adhesion tissue and peritoneal peritoneum

Показатели / <i>Indicators</i>	Ткань спайки, ед.вп.з. / <i>Adhesion tissue, units of inc.</i>	Брюшина, ед.вп.з. / <i>Peritoneum, units of inc.</i>	P
CD4+	5,6±0,5	3,1±0,2	P<0,001
CD8+	9,2±0,6	3,0±0,3	P<0,001
CD4+/ CD8+	0,6±0,02	1,1±0,2	P=0,015
CD20+	0	2,1±0,1	P<0,001
CD138+	0,8±0,2	0,6±0,1	P=0,580

в развитии спаечного процесса. Провоспалительный цитокин IL-17, вырабатываемый преимущественно активированным CD4+T-хелперами, индуцируя высвобождение СХС-хемокинов, макрофагов-воспалительного белка-2, цитокин-индуцируемого хемоаттрактанта нейтрофилов, опосредованно влияет на развитие послеоперационного адгезиогенеза. Нами установлено, что выраженность спаечного процесса напрямую зависит от количественного состава пула CD4+T-лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли иммунокомпетентных клеток в процессе формирования послеоперационных спаек.

CD8+T-лимфоциты являются основной эффекторной единицей клеточно-опосредованного иммунитета и играют существенную роль в формировании естественной или индуцированной антигеном (оперативным вмешательством) иммунологической толерантности. Осуществляя лизис мишеней, CD8+T-лимфоциты обеспечивают генетическое постоянство внутренней среды организма. В настоящем исследовании в ткани спайки по сравнению с париетальной брюшиной регистрировалось более высокое статистически значимое количество CD8+T-лимфоцитов. Данный факт не обнаружен нами в какой-либо аналогичной работе и нуждается в дополнительном изучении. Однако, основываясь на современных представлениях о механизмах иммунного ответа в постоперационном периоде, можно предположить, что нарушение функции Т-супрессорного звена иммунитета подавляет рекрутинг других иммунологически активных клеток (преимущественно моноцитов и нейтрофилов) в очаг перестройки сосудистого русла. В свою очередь последующее нарушение продукции медиаторных молекул, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессии лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул служит дополнительным фактором патологического адгезиогенеза.

Индекс иммунорегуляции (соотношение CD4+:CD8+) является показателем гармоничного функционирования иммунной системы и в норме составляет 1:2. В настоящем исследовании у пациенток со спаечным процессом соотношение CD4:CD-8 в ткани спаек составило 0,6, что указывает на недостаточность местного иммунного ответа. Сдвиг соотношения влево происходил за счёт снижения количества Т-хелперов и повышения количества Т-супрессоров.

CD20+В-лимфоциты, обладающие регуляторными функциями, обнаруживаются в тканях при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний, где их роль

сводится преимущественно к угнетению патологических процессов. В норме CD20+ В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки и синтезируют иммуноглобулины, конечным этапом действия которых является связывание и нивелирование антигена. В настоящем исследовании установлено отсутствие CD20+ В-лимфоцитов в ткани спаек, что свидетельствует о недостаточности функциональной активности гуморального звена иммунитета. Данный факт не обнаружен нами в какой-либо аналогичной работе и нуждается в дополнительном изучении.

CD138+ (синдекан-1) – универсальный маркер плазматических клеток. Установлено, что CD138+ непосредственно участвует в развитии межклеточных связей и блокирует проникновение клеток в коллаген. Наряду с этим, учитывая роль CD138+ в присоединении к клеткам эпидермальных факторов роста, отсутствие данной молекулы на мембране клеток может снижать их восприимчивость к биорегулирующему действию аутентичных цитокинов. В настоящем исследовании в ткани спайки по сравнению с париетальной брюшиной регистрировалось более высокое количество CD138+, однако не достигающее статистической значимости. Полученный результат, на наш взгляд, свидетельствует о продолжающейся медленной регенерации ткани с транзитной манифестацией иммуногистохимических маркеров воспаления.

Заключение

Таким образом, у пациенток со спаечным процессом органов малого таза на локальном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов, характеризующийся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Доказано, что преимущественное влияние на процесс адгезиогенеза оказывает Т-клеточное звено иммунитета. С целью профилактики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у пациенток репродуктивного возраста необходимо применять иммуномодулирующую терапию (дезоксирибонуклеат натрия) в раннем послеоперационном периоде, что позволит улучшить результаты хирургического лечения и является патогенетически обоснованным.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шатова Е.С. Современный подход к проблеме спаечной болезни у женщин репродуктивного возраста. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. 62. – № 1. – С. 90-101. eLIBRARY ID: 19409693
2. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин Опыт применения против А.И. спаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2017. – Т. 25. – № 15. – С. 1141-1143. eLIBRARY ID: 30309182
3. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Байлюк Е.Н., Цыпурдеева А.А., Поленов Н.И. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 90-101. eLIBRARY ID: 18965970
4. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к профилактике. // *Онкогинекология*. – 2014. – №4. – С.68–74. eLIBRARY ID: 22752601
5. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. // *Проблемы репродукции*. – 2012. – Т. 18. – № 2. – С. 8-14. eLIBRARY ID: 18022550
6. Лазаренко В.А., Конопля А.И., Липатов В.А., Гомон М.С., Ефременков А.М. К вопросу о роли иммунной системы в развитии спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) // *Innova*. – 2016. – № 4(5). – С. 29-33. eLIBRARY ID: 35550936
7. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Давыдова А.А., Яковчук Е.К., Аникин С.С. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. // *Juvenis Scientia*. – 2016. – № 3. – С. 29-31. DOI 10.15643/jscientia.2016.3.101.
8. Kuraoka S, Campeau JD, Nakamura RM, diZerega GS. Modulation of postsurgical macrophage function by early postsurgical polymorphonuclear leukocytes. // *J Surg Res*. – 1992. – V. 53(3). – P. 245-50. doi: 10.1016/0022-4804(92)90042-x
9. Магомедов М.А. Местная клеточная регуляция в образовании послеоперационных спаек при перитоните // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2004. – №6. – С. 9-11. eLIBRARY ID: 35540526
10. Торгашина А.В., Быковская С.Ю., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Т-регуляторные клетки при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. // *Научно-практическая ревматология*. – 2009. – Т. 47. № 3. – С. 50-59. eLIBRARY ID: 20342153
11. Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. // *Autoimmun Rev*. – 2015. – V. 14(4). – P. 286-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
12. Griveas I, Fleve A, Karanikas E, Gogos K, Sakellariou G. CD4/CD8 T-cell ratio in peritoneal dialysis effluents predicts the outcome of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. // *Artif Organs*. – 2009. – V. 33(12). – P. 1091-5. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00802.x
13. Chung DR, Chitnis T, Panzo RJ, Kasper DL, Sayegh MH, Tzianabos AO. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. // *J Exp Med*. – 2002. – V. 195(11). – P. 1471-8. DOI: 10.1084/jem.20020028

REFERENCES

1. Shatova E.S. Modern approach to the problem of adhesive disease in women of reproductive age. *J. obs. and fem. dis.* 2013;62(1):90-101. (In Russ.) eLIBRARY ID: 19409693
2. Dobrokhotova Y.E. Grishin I.I. Grishin A.I. Experience of using an anti-adhesion barrier in patients with tuboperitoneal factor infertility. *RMJ*. 2017;25(15):1141–1143. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30309182
3. Bezhenar' V.F., Ailamazian É.K., Baiiliuk E.N., Tsypurdeeva A.A., Polenov N.I. Etiology, pathogenesis and prevention of adhesions in surgery of the pelvic. *Russian Obstetrician-Gynecologist Gazette*. 2011;11(2):90-101. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18965970
4. Bezhenar V.F., Tsypurdeeva A.A., Baylyuk E.N. Adhesive disease pelvic organs in gynecological patients: from pathogenesis to prevention. *Oncogynecology*. 2014;(4):68–74. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22752601
5. Burlev V.A., Dubinskaia E.D. Phenotypic features of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in patients with pelvic peritoneal adhesions. *Russian journal of human reproduction*. 2012;18(2):8-14. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18022550
6. Lazarenko V.A., Konoplia A.I., Lipatov V.A., Gomom M.S., Efremenkova A.M. To the question of role of the immune system in the development of the adhesion process of abdominal cavity (literature review). *Innova*. 2016;5(4):29–33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35550936
7. Rybalka A.N., Sulima A.N., Davydova A.A., Yakovchuk Y.K., Anikin S.S. Features of proinflammatory cytokines expression in pelvic adhesions tissue at women with pelvic chronic inflammatory diseases. *Juvenis Scientia*. 2016;(3):29-31. (In Russ.) DOI 10.15643/jscientia.2016.3.101.
8. Kuraoka S, Campeau JD, Nakamura RM, diZerega GS. Modulation of postsurgical macrophage function by early postsurgical polymorphonuclear leukocytes. *J Surg Res*. 1992;53(3):245-50. doi: 10.1016/0022-4804(92)90042-x
9. Magomedov M.A. Local cellular regulation in the formation of postoperative adhesions in peritonitis. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2004;(6):9-11. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35540526
10. Torgashina A.V., Biyskovskaya S.Y., Soloviev S.K., Nasonov E.L. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):50-59. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20342153
11. Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):286-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
12. Griveas I, Fleve A, Karanikas E, Gogos K, Sakellariou G. CD4/CD8 T-cell ratio in peritoneal dialysis effluents predicts the outcome of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Organs*. 2009;33(12):1091-5. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2009.00802.x
13. Chung DR, Chitnis T, Panzo RJ, Kasper DL, Sayegh MH, Tzianabos AO. CD4+ T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. *J Exp Med*. 2002;195(11):1471-8. DOI: 10.1084/jem.20020028

14. Dong L, Zheng X, Wang G. Peritoneal adhesions induce Th17/Treg imbalance in mice. // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2018. – V. 11(9). – P.4352-4362. PMID: 31949832; PMCID: PMC6962961.
15. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Калущий П.В., Карпов П.А., Чурносоев М.И., Попов В.Н. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2012. – № 1. – С. 19-26. eLIBRARY ID: 21165785
16. Лазаренко В.А., Конопля А.И., Липатов В.А., Гомон М.С., Ефременков А.М. К вопросу о роли иммунной системы в развитии спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). // *Innova*. – 2016. – № 4 (5). – С. 29-33. eLIBRARY ID: 35550936
17. Кулаков В.И., Волков Н.И., Беспалова Ж.В. Имунокомпетентные клетки в эндометрии пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом. // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2003. – Т. 52. № 4. – С. 12-16. eLIBRARY ID: 9231996
18. Бабаева А.Г. *Регенерация и система иммуногенеза*. – М. Медицина, 1985.
14. Dong L, Zheng X, Wang G. Peritoneal adhesions induce Th17/Treg imbalance in mice. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(9):4352-4362. PMID: 31949832; PMCID: PMC6962961.
15. Lebedeva O.P., Pakhomov S.P., Karpov P.A., Churnosov M.I., Popov V.N. Significance of the innate immunity Toll-like receptors in development of obstetric and gynecological disorders. *Immunology, allergology, infectology*. 2012;(1):19-26. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21165785
16. Lazarenko V.A., Lipatov V.A., Gomon M.S., Efremenko A.M. To the question of role of the immune system in the development of the adhesion process of abdominal cavity (literature review). *Innova*. 2016;4(5):29-33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35550936
17. Kulakov V.I., Volkov N.I., Bepalov G.V. Immunocompetent cells in the endometrium of patients with infertility and external genital endometriosis. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2003;52(4):12-16. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9231996
18. Babayeva A.G. *Regeneration and immunogenesis system*. Moscow: Medicine; 1985. (In Russ.).

Информация об авторах

Пучкина Галина Анатольевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия. ORCID: 0000-0002-8882-8317. E-mail: puchkina.g.a@mail.ru.

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия. ORCID: 0000-0002-2671-6985.

Давыдова Александра Александровна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом № 1 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия. ORCID: 0000-0003-0843-1465.

Вклад авторов:

А.Н. Сулима – разработка дизайна исследования;
А.А. Давыдова, Г.А. Пучкина – получение и анализ данных;
Г.А. Пучкина, А.А. Давыдова, – написание текста рукописи.

Information about the authors

Galina A. Puchkina, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia. ORCID: 0000-0002-8882-8317. E-mail: puchkina.g.a@mail.ru.

Anna N. Sulima, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia. ORCID: 0000-0002-2671-6985.

Aleksandra A. Davidova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of pathological anatomy with section course, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia. ORCID: 0000-0003-0843-1465.

Authors' contribution:

A.N. Sulima – research design development;
A.A. Davidova, G.A. Puchkina – obtaining and analysis of the data;
G.A. Puchkina, A.A. Davidova – writing the text of the manuscript

Получено/ Received: 03.06.2021

Принято к печати/ Accepted: 29.06.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 611.7:611.92-007.246

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-78-85

Половые особенности асимметрии лицевого черепа по данным спиральной компьютерной томографии

Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова, М.Г. Шепетюк, О.П. Суханова, И.М. Блинов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: определить степень выраженности асимметрии линейных размеров лицевого черепа у лиц обоего пола на спиральных компьютерных томограммах (СКТ). **Материалы и методы:** исследованы СКТ 104 человек обоего пола (52% женщин ($n = 54$), 48% мужчин ($n = 50$)). Измерения производили с использованием стандартной цифровой линейки рабочей станции компьютерного томографа, оценивали асимметрию черепов используя «веерный» метод. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Excel». **Результаты:** в мужской и женской сериях СКТ по величине интервалов сигм линейных размеров лицевого черепа определили частоту встречаемости асимметрии различной степени выраженности. **Заключение:** в мужской серии СКТ преобладает правосторонняя асимметрия линейных размеров лицевого черепа во всех «веерах», в женской – правосторонняя в верхнем и боковом «веерах», но левосторонняя асимметрия в нижнем «веере». Выявлены статистически значимые линейные размеры лицевого черепа для определения степени выраженности асимметрии у лиц обоего пола. В верхнем «веере» это расстояния от назиона до зигомаксиларе (N-Zm), от назиона до фронтоназале (N-Fn), преобладающие справа у обоих полов. В нижнем «веере» – расстояние от супраспинале до зигомаксиларе (Ss-Zm), в боковом – расстояние от зигомаксиларе до фронтоназале (Zm-Fn), преобладающие справа у обоих полов. **Выводы:** выявлена незначительная или физиологичная и средняя степень выраженности асимметрии размеров лицевого черепа в зависимости пола, не требующая коррекции.

Ключевые слова: лицевой череп, краниометрия, асимметрия, мультиспиральная компьютерная томография

Для цитирования: Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Шепетюк М.Г., Суханова О.П., Блинов И.М. Половые особенности асимметрии лицевого черепа по данным спиральной компьютерной томографии. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-78-85.

Контактное лицо: Ольга Антониновна Каплунова, kaplunova@bk.ru.

Sexual features of facial skull asymmetry according to spiral computed tomography

E. V. Chaplygina, O. A. Kaplunova, M. G. Shepetyuk, O. P. Suchanova, I. M. Blinov

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

Objective: To perform a comparative analysis of the linear dimensions of the facial skull that are the most significant in determining asymmetry in persons of different sex on spiral computed tomograms (SCT). **Materials and Methods:** The CT scan of 104 people of both sexes (women – 52%, $n = 54$, men – 48%, $n = 50$) were studied. Measurements were made using a standard digital ruler of a computer tomograph workstation, and the asymmetry of the skulls was assessed using the “fan” method. The results were processed using the Excel program. **Results:** In the male and female series of SCT, according to the size of the intervals of sigma of linear dimensions of the facial skull, the occurrence rate of asymmetry of varying severity was determined. **Conclusion:** In the male series of SCT, right-sided asymmetry of the linear dimensions of the facial skull prevails in all “fans”, in the female – right-sided asymmetry in the upper and lateral “fans”, but left-sided asymmetry in the lower “fan”. Statistically significant linear dimensions of the facial skull were revealed to determine the severity of asymmetry in both sexes. In the upper “fan”, these are the distances from the nasion to the zygomaxilar (N-Zm), from the nasion to the frontonazale (N-Fn), prevailing on the right in both sexes. In the lower “fan” – the distance from the supraspinal to the zygomaxilar (Ss-Zm), and in the lateral “fan” – the distance from the zygomaxilar to the frontonazal (Zm-Fn), prevailing on the right in both sexes. An insignificant or physiological and moderate degree of asymmetry in the size of the facial skull depending on gender was revealed, which did not require correction.

Keywords: facial skull, craniometry, asymmetry, multispiral computed tomography

For citation: Chaplygina E. V., Kaplunova O. A., Shepetyuk M. G., Suchanova O. P., Blinov I. M. Sexual features of facial skull asymmetry according to spiral computed tomography. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-78-85.

Corresponding author: Olga A. Kaplunova, kaplunova@bk.ru

Введение

Факт асимметрии лица у людей общепризнан [1], а одной из причин данной асимметрии является неравномерность выраженности элементов черепа. На протяжении многих лет традиционно основным методом для анализа морфологии лицевого черепа и выявления черепно-лицевых деформаций была рентгенография, однако на рентгенограммах трудно оценить асимметрию лицевого черепа из-за множества перекрывающихся анатомических структур [2]. Компьютерная краниометрия предоставляет огромное поле для исследования, так как томографические исследования высокого разрешения становятся стандартами обследования в настоящее время [3]. Результаты краниометрии мацерированных черепов, рентгенограмм и спиральных компьютерных томограмм показывают, что СКТ может быть полезной альтернативой обычной рентгенографии [4]. Результаты измерений, полученные на СКТ, признаны точными и сопоставимыми с результатами антропометрического анализа мацерированного черепа [5, 6, 7], что расширяет клиническое применение СКТ [8, 9].

Известно, что индивидуальную форму лица определяет физиологичная асимметрия лицевого черепа [10]. Вместе с тем асимметрия костных структур черепа современных людей, особенно в половом аспекте, мало изучена [4, 11]. В связи с этим проведение сравнительного анализа краниометрических показателей людей обоего пола, проживающих в Ростовской области, является своевременным и актуальным.

Цель исследования – определить степень выраженности асимметрии линейных размеров лицевого черепа у лиц обоего пола на спиральных компьютерных томограммах (СКТ).

Материалы и методы

Исследованы СКТ 104 людей обоего пола (52% женщин ($n = 54$), 48% мужчин ($n = 50$)). СКТ были выполнены на базе отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии РостГМУ по поводу предполагаемой сосудистой патологии головного мозга.

Критерии включения:

- предполагаемая сосудистая патология головного мозга;

- отсутствие патологии костей черепа;
- отсутствие аномалий развития костей черепа;
- отсутствие аномалий развития черепа в целом;

Критерии исключения:

- детский и юношеский возраст (до окончания формирования лицевого черепа);
- макроскопические признаки патологических изменений костей черепа;
- аномалии развития черепа.

Для анализа полученных изображений применяли аксиальные, MPR (multiplanar reconstruction) и SSD (surface shadow density) реконструкции в различных проекциях. Измерения производили с использованием стандартной цифровой линейки рабочей станции компьютерного томографа.

Форму мозгового и лицевого черепа определяли по

величине черепного указателя [12]. На СКТ для оценки асимметрии с помощью «веерного» метода [13, 14] в верхнем, нижнем и боковом «веерах» определяли расстояния от стандартных точек назион, субспинале, зигомаксиларе до нестандартных точек с каждой стороны. Данный метод включает исследование 27 линейных размеров с каждой стороны лицевого черепа.

Обработку статистического материала проводили с использованием пакета прикладных программы «Excel», рекомендованного для статистического анализа медико-биологических данных. Для каждого исследуемого параметра рассчитывали выборочную среднюю величину (M), стандартную ошибку средней (m). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении исходных данных. Различия между группами показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

При определении коэффициента вариации ($k_v = \delta/M$ – отношение величины стандартного отклонения линейных размеров к средней арифметической данных линейных размеров), согласно рекомендации Е.Ю. Ефимовой с соавт. [15], принимали значения $k_v < 10\%$ за слабую степень выраженности, $10\% < k_v < 25\%$ – за среднюю и $k_v > 25\%$ – за высокую степень выраженности. По методу И.В. Гайворонского с соавт. [10] в выборках определяли среднее значение линейных размеров лицевого черепа справа и слева, вычисляли степень различий между ними в сигмах и степень выраженности асимметрии лицевого черепа в пределах 1, 2 или 3 сигм.

Результаты

При распределении материала в зависимости от пола на СКТ у мужчин и женщин были определены достоверные различия 27 линейных размеров лицевого черепа в верхнем, нижнем и боковом «веерах» с обеих сторон (табл.1).

У мужчин на СКТ преобладает правосторонняя асимметрия линейных размеров лицевого черепа во всех «веерах», в женской – правосторонняя в верхнем и боковом «веерах», но левосторонняя в нижнем «веере».

Коэффициент вариации исследуемых линейных размеров лицевого черепа в подавляющем большинстве случаев не превышал 10 – 20%, что свидетельствует о слабой и средней степени изменчивости показателей каждого размера и их однородности.

В мужской и женской группах на СКТ по величине интервалов сигм этих размеров определили частоту встречаемости асимметрии различной степени выраженности. В мужской серии СКТ (рис.1) в верхнем, нижнем и боковом «веерах» различия в показателях с двух сторон не превышают 1 σ в 67,6 %, 74,9 % и 64,3 % случаев соответственно, различия в показателях в пределах 2 σ (в 25,7%, в 15,6 % и 30,3 % случаев соответственно), и в пределах 3 σ (в 6,8 %, в 8,6 % и 5,4 % случаев соответственно). У женщин на СКТ (рис. 2) в верхнем, нижнем и боковом «веерах» различия в показателях с двух сторон не превышают 1 σ в 68,8 %, 63,8 % и 65,0 % случаев, различия в показателях в пределах 2 σ (в 26,3 %, 32,5 % и 32,8 % случаев соответственно), и в пределах 3 σ (в 4,9 %, 3,7 % и 2,2 % случаев соответственно).

Таблица / Table 1

Линейные размеры лицевого черепа с различной степенью выраженности асимметрии у лиц обоего пола;

$p < 0,05$, $M \pm m$ (мм), kv (%), σ (%)

The linear dimensions of the facial skull with the highest degree of asymmetry in persons of both sexes,

$p < 0,05$, $M \pm m$ (mm), kv (%), σ (%)

Линейный размер / Linear dimension		Мужчины / Men			Женщины / Women		
		Значения показателя справа (D) или слева (S) в мм / Indicator values to the right (D) or left (S) in mm	Частота встречаемости асимметрии размера в пределах 1σ - 2σ - 3σ (%) / The frequency of occurrence of size asymmetry within 1σ - 2σ - 3σ (%)	Kv размера (%) / Kv size (%)	Значения показателя справа (D) или слева (S) в мм / Indicator values to the right (D) or left (S) in mm	Частота встречаемости асимметрии размера в пределах 1σ - 2σ - 3σ (%) / The frequency of occurrence of size asymmetry within 1σ - 2σ - 3σ (%)	Kv размера (%) / Kv size (%)
Верхний веер / Upper fan							
N-Ft	S	46,8±4,6	64-29-7	9,9	47,9±6,4	75-21-4	13,4
	D	47,4±4,9	71-22-7	10,3	48,3±6,6	75-19-6	13,7
N-Fmt	S	48,3±5,5	67-27-7	11,3	48,7±6,6	69-25-6	13,6
	D	48,9±5,7	71-24-4	11,6	49,2±6,8	75-19-6	13,9
N-Da	S	15,0±3,1	62-33-4	20,3	15,8±4,1	63-35-2	26,2
	D	14,9±2,8	67-27-7	18,9	15,8±3,9	62-37-2	24,7
N-Infr	S	30,5±4,3	58-38-4	14,2	30,9±4,6	69-27-4	14,9
	D	31,5±4,0	71-20-9	12,6	32,3±5,2	69-25-6	16,1
N-Zm*	S	58,8±5,6	67-16-18	9,6	56,0±7,4	69-27-4	13,2
	D	59,0±5,6	64-18-18	9,5	57,2±7,5	69-27-4	13,1
N-Fn*	S	5,1±1,0	69-18-13	20,3	6,1±1,8	65-29-6	30,0
	D	5,8±1,2	56-40-4	20,9	6,8±1,9	73-27-0	28,3
N-max	S	26,5±4,1	67-22-11	15,5	25,0±3,9	56-37-8	15,7
	D	26,2±4,0	69-24-7	15,2	25,0±3,7	63-35-2	15,0
N-ap.lat	S	36,3±4,5	76-16-9	12,4	37,5±5,8	69-25-6	15,5
	D	37,0±4,2	71-18-11	11,3	37,3±5,9	75-17-8	15,7
N-ap inf	S	43,2±4,8	69-20-11	11,2	43,7±6,7	75-15-10	15,2
	D	43,5±4,7	69-18-13	10,8	43,8±6,7	75-19-6	15,4
N-min	S	19,0±3,4	71-24-4	17,7	18,9±2,9	62-33-6	15,2
	D	18,8±3,1	73-22-4	16,7	19,2±2,9	65-29-6	15,0
Нижний веер / Lower fan							
Ss-Ft	S	72,5±11,3	84-9-7	15,5	73,6±8,6	67-27-6	11,6
	D	73,7±7,7	73-18-9	10,4	73,1±8,1	71-23-6	11,1
Ss-Fmt	S	68,3±7,4	78-11-11	10,8	69,7±9,2	65-29-6	13,1
	D	68,2±7,1	79-9-13	10,4	69,2±9,2	69-25-6	13,3
Ss-zm*	S	46,0±5,4	67-16-18	11,8	42,8±4,5	71-25-4	10,6
	D	45,3±5,2	67-22-11	11,4	42,7±4,9	75-23-2	11,4
Ss-Fn	S	44,1±4,9	78-4-18	11,0	43,8±6,9	63-35-2	15,7
	D	44,2±5,1	78-9-13	11,4	44,2±6,7	69-29-2	15,1
Ss-Da	S	42,4±4,6	71-16-13	10,9	42,2±6,2	69-27-4	14,8
	D	42,6±4,6	73-13-13	10,9	42,2±5,9	63-33-4	14,1
Ss-min	S	28,3±4,4	80-13-7	15,4	28,9±5,9	62-35-4	20,5
	D	28,1±4,3	80-13-7	15,3	28,6±6,2	71-25-4	21,6
Ss-infr	S	33,2±4,5	80-9-11	13,5	33,0±3,8	65-33-2	11,5
	D	33,3±4,0	80-9-11	11,9	32,9±4,1	71-25-4	12,3
Ss-max	S	22,8±4,3	18-13-9	18,7	23,3±4,6	65-31-4	19,5
	D	22,3±3,9	80-13-7	17,4	23,0±4,7	67-29-4	20,5

Ss-ap. lat	S	14,8±2,1	67-20-13	14,1	14,8±2,9	67-31-2	19,6
	D	15,0±1,9	62-27-11	12,7	15,3±3,0	65-33-2	19,3
Ss-ap. Inf.	S	6,5±1,7	84-9-7	25,8	6,7±1,6	56-38-6	24,7
	D	6,8±1,6	60-38-2	23,8	7,3±1,8	58-40-2	24,1
Боковой веер / Side fan							
Zm-infr	S	22,5±3,4	64-27-9	15,1	22,4±4,2	65-33-2	18,8
	D	22,2±3,5	64-24-11	15,6	23,4±5,1	67-31-2	21,7
Zm-ap.lat	S	20,9±3,6	62-31-7	17,3	20,2±3,6	62-37-2	17,7
	D	21,2±4,1	64-27-9	19,3	20,8±4,1	52-44-4	19,6
Zm-ap.inf	S	18,0±3,0	71-22-7	16,9	17,7±3,5	75-23-2	19,7
	D	18,1±2,9	64-29-7	16,1	18,2±3,3	73-21-6	18,4
Zm-max	S	35,7±8,2	64-31-4	23,1	32,7±6,8	56-44-0	20,7
	D	35,8±8,0	58-36-7	22,4	33,5±7,1	63-37-0	21,3
Zm-Da	S	29,3±4,3	69-24-7	14,6	29,6±4,8	67-29-4	16,3
	D	30,0±4,2	60-33-7	13,9	31,0±5,3	65-35-0	17,1
Zm-min	S	40,4±6,2	69-22-9	15,4	38,1±5,7	69-27-4	14,8
	D	40,5±6,2	67-22-11	15,2	38,4±5,8	63-37-0	15,2
Zm-Fn*	S	46,0±5,6	60-33-7	12,1	43,1±4,7	63-37-0	11,0
	D	46,3±5,5	62-24-13	11,9	44,3±5,3	67-27-6	11,9

Примечания: * – достоверно значимые отличия между линейными размерами у черепов различного пола; kv – коэффициент вариации; N – Ft (назион – фронтотемпорале), N – Fmt (назион – фронтотемпорале – темпорале), N – Da (назион – дакрион), N – Infr (назион – инфраорбитале), N – Zm (назион – зигомаксиларе); N – Fn (назион – фронтоназале); N – max (назион – точка наибольшего удаления носовых костей), N – ap.lat (назион – латеральный край грушевидного отверстия), N – ap.inf (назион – нижний край грушевидного отверстия), N – min (назион – точка минимальной ширины носовых костей), Ss – Ft (супраспинале – фронтоназале), Ss – Fmt (супраспинале – фронтотемпорале – темпорале), Ss – Fn (супраспинале – фронтоназале), Ss – Da (супраспинале – дакрион), Ss – min (супраспинале – точка минимальной ширины носовых костей), Ss – infr (супраспинале – инфраорбитале), Ss – max (супраспинале – точка наибольшего удаления носовых костей), Ss – ap. Lat (супраспинале – латеральный край грушевидного отверстия), Ss – ap. Inf. (супраспинале – нижний край грушевидного отверстия), Zm – infr (зигомаксиларе – инфраорбитале), Zm – ap.lat (зигомаксиларе – латеральный край грушевидного отверстия), Zm – ap.inf (зигомаксиларе – нижний край грушевидного отверстия), Zm – max (зигомаксиларе – точка наибольшей ширины носовых костей), Zm – Da (зигомаксиларе – дакрион), Zm – min (зигомаксиларе – точка минимальной ширины носовых костей), Zm – Fn (зигомаксиларе – фронтоназале), s – слева; d – справа.

Notes: * – reliably significant differences between the linear dimensions of the skulls of different sex; kv – the coefficient of variation; N – Ft (nasion – frontotemporal), N – Fmt (nasion – frontotemporal-temporal), N – Da (nasion – dacrion), N – Infr (nasion – infraorbital), N – Zm (nasion – zygomaxilar); N – Fn (nasion – frontonazale); N – max (nasion – the point of the greatest removal of the nasal bones), N – ap.lat (nasion – the lateral edge of the pear-shaped opening), N – ap.inf (nasion – the lower edge of the pear-shaped opening), N – min (nasion – the point of the minimum width of the nasal bones), Ss – Ft (supraspinal – frontonazale), Ss – Fmt (supraspinal – frontonazale-temporal), Ss – Fn (supraspinal – frontonazale), Ss – Da (supraspinal – dacrion), Ss – min (supraspinal – point of minimum width of the nasal bones), Ss – infr (supraspinal – infraorbital), Ss – max (supraspinal – the point of the greatest removal of the nasal bones), Ss – ap. Lat (supraspinal – lateral edge of the pear-shaped foramen), Ss – ap. Inf. (Supraspinal – lower edge of the pear-shaped opening), Zm – infr (zygomaxilar – infraorbital), Zm – ap.lat (zygomaxilar – lateral edge of the pear-shaped opening), Zm – ap.inf (zygomaxilar – lower edge of the pear-shaped opening), Zm – max (zygomaxilar – the point of the greatest width of the nasal bones), Zm – Da (zygomaxilar – dacrion), Zm – min (zygomaxilar – the point of the minimum width of the nasal bones), Zm – Fn (zygomaxilar – frontonazale), s – left; d – right.

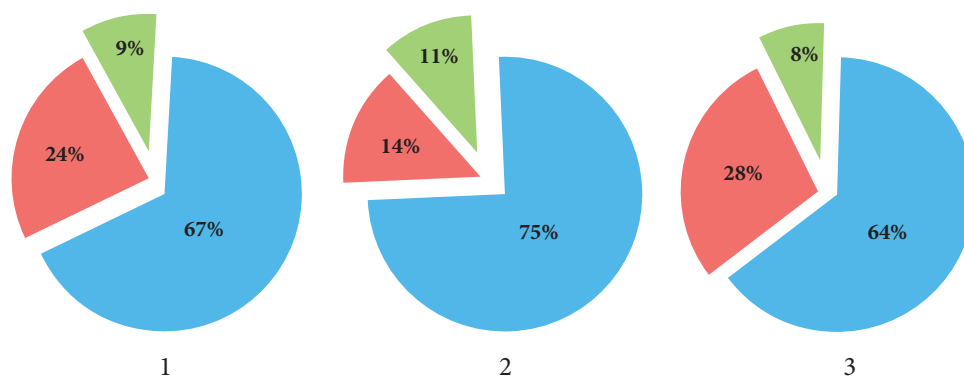


Рисунок 1. Асимметрия линейных размеров лицевого черепа у мужчин различной степени выраженности в % в пределах 1 сигмы (синий), 2 сигм (красный) и 3 сигм (зеленый). 1 – верхний «веер», 2 – нижний «веер», 3 – боковой «веер».

Picture 1. Asymmetry of linear dimensions of the facial skull in men of varying severity in % within 1 sigma (blue), 2 sigma (red) and 3 sigma (green). 1 – upper “fan”, 2 – lower “fan”, 3 – lateral “fan”.

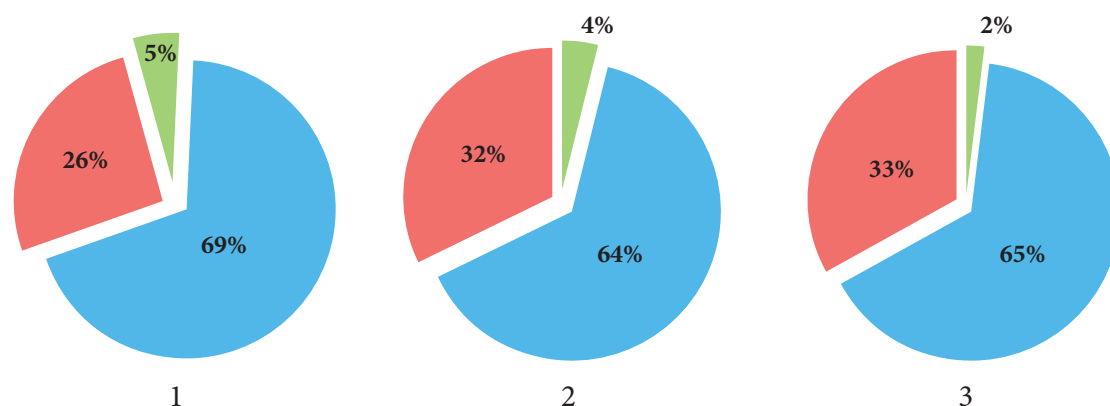


Рисунок 2. Асимметрия линейных размеров лицевого черепа у женщин различной степени выраженности в % в пределах 1 сигмы (синий), 2 сигм (красный) и 3 сигм (зеленый). 1 – верхний «веер», 2 – нижний «веер», 3 – боковой «веер». Picture 2. Asymmetry of linear dimensions of the facial skull in women of varying severity in % within 1 sigma (blue), 2 sigma (red) and 3 sigma (green). 1 – upper “fan”, 2 – lower “fan”, 3 – lateral “fan”.

Выявлены линейные размеры лицевого черепа со статистически значимыми различиями степени выраженности асимметрии у лиц обоего пола. В верхнем «веере» – это расстояния от назион до зигомаксилляре (N – Zm), от назион до фронтоназале (N – Fn), преобладающие справа у обоих полов. В нижнем «веере» – расстояние от супраспинале до зигомаксилляре (Ss – Zm), с преобладанием и у женщин, и у мужчин с левой стороны. В боковом «веере» – расстояние от зигомаксилляре до фронтоназале (Zm – Fn), преобладающее справа у обоих полов.

Обсуждение

Выявленные на СКТ половые отличия линейных размеров лицевого черепа проявляются достоверным преобладанием величины этих размеров у мужчин по сравнению с женщинами. Эти данные соответствуют данным С.А. Алиевой с соавт. [11].

У мужчин на СКТ выявлено преобладание правосторонней асимметрии линейных размеров лицевого черепа во всех «веерах», а у женщин – правосторонней в верхнем и боковом «веерах», но левосторонней в нижнем «веере». Эти данные не соответствуют выводам С.А. Алиевой с соавт. [11], но подтверждают данные А.И. Гайворонского с соавт. [13].

В мужской и женской группах по величине интервалов сигм линейных размеров лицевого черепа определили частоту встречаемости асимметрии различной степени выраженности. В мужской и женской группах в верхнем, нижнем и боковом «веерах» выявлены различия в показателях с двух сторон, преимущественно не превышающие 1 или 2 σ. По мнению ряда авторов [10, 13], если различие показателей правой и левой сторон черепа преимущественно находятся в пределах 1 σ, то выявленная асимметрия является незначительной или физиологичной, в пределах 2 σ – средней степени выраженности асимметрии, что не требует коррекции.

Заключение

На СКТ выявлены половые отличия линейных размеров лицевого черепа, большинство из которых достоверно преобладают у мужчин.

Выполненная на СКТ краниометрия в верхнем, нижнем и боковом «веерах» выявила асимметрию линейных размеров лицевого черепа у мужчин и женщин в верхней, нижней и боковой частях черепа.

У мужчин преобладает правосторонняя асимметрия линейных размеров лицевого черепа во всех «веерах», в женской серии – правосторонняя в верхнем и боковом «веерах», но левосторонняя в нижнем «веере».

Выявлены линейные размеры лицевого черепа с наибольшей степенью выраженности асимметрии у лиц обоего пола. В верхнем «веере» – это расстояния от назион до зигомаксилляре (N – Zm), от назион до фронтоназале (N – Fn), преобладающие справа у обоих полов. В нижнем «веере» – расстояние от супраспинале до зигомаксилляре (Ss – Zm), а в боковом «веере» – расстояние от зигомаксилляре до фронтоназале (Zm – Fn), преобладающее справа у обоих полов.

Выявленная асимметрия размеров лицевого черепа у обоих полов преимущественно незначительной и средней степени выраженности определяет индивидуальную форму лица. Полученные данные как показатели краниометрии в норме могут быть использованы в клинической практике рентгенологами, пластическими хирургами, челюстно-лицевыми хирургами, а также в антропологии и судебной медицине.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

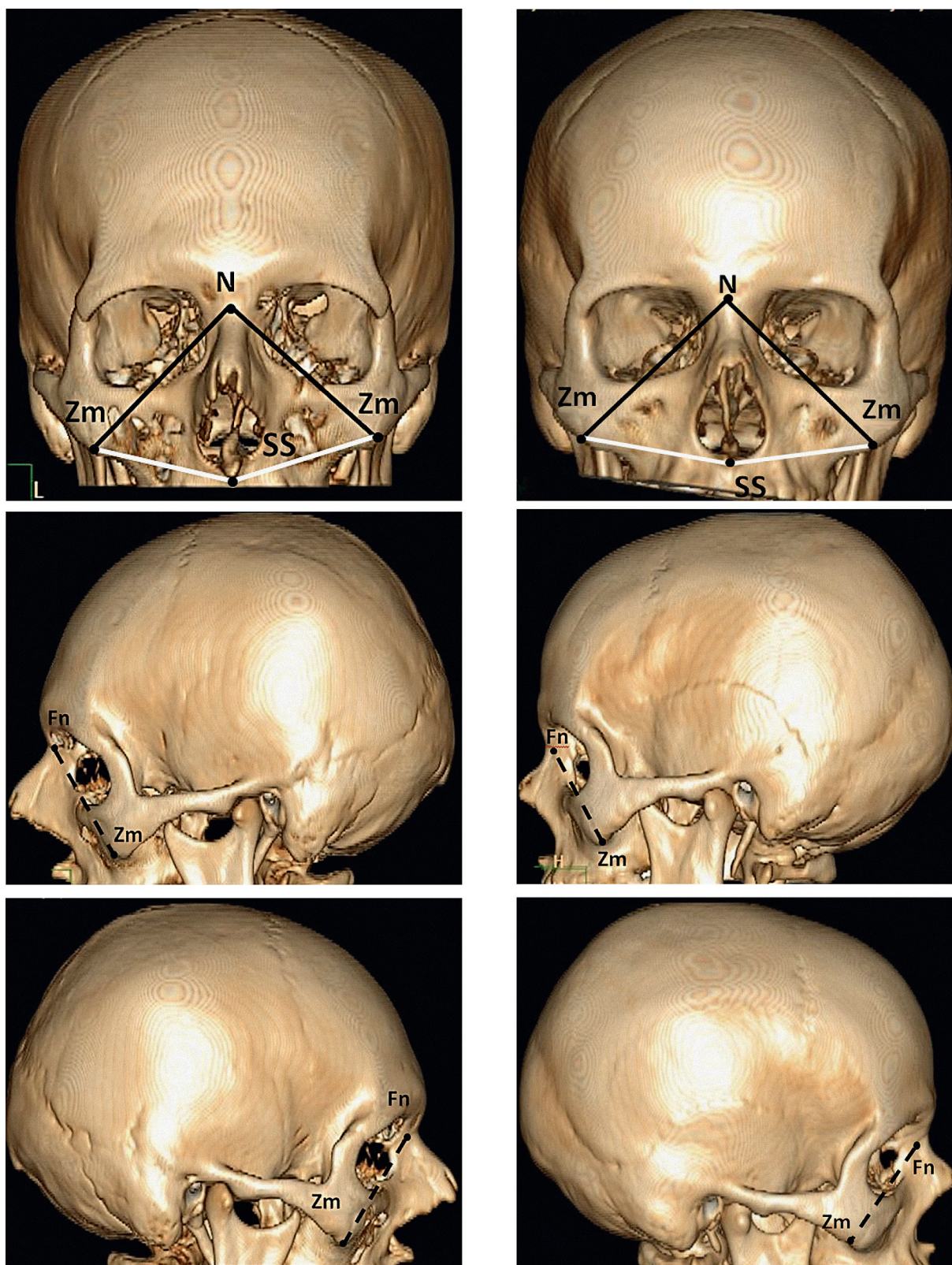


Рисунок 3. СКТ черепа, вид спереди (SSD-изображение оттенённых поверхностей). Наиболее асимметричные статистически значимые линейные размеры лицевого черепа у обследованных мужчин (1) и женщин (2) показаны черной линией в верхнем «веере», белой линией – в нижнем и пунктирной линией – в боковом «веере» слева и справа.

Picture 3. SKT of the skull, front view (SSD-image of shaded surfaces). The most asymmetric statistically significant linear dimensions of the facial skull in the examined men (1) and women (2) are shown by a black line in the upper “fan”, a white line – in the lower and dashed lines – in the lateral “fan” on the left and right.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панина Н.Г., Перепелкин А.И., Краюшкин А.И. Современные представления об асимметрии лица // *Уральский медицинский журнал*. – 2014. – № 7. – С. 126-129. eLIBRARY ID: 22753142
2. Ko E.W.-C., Lin C.-H., Chen Y.-A., Chen Yu-R. Enhanced Surgical Outcomes in Patients with Skeletal Class III Facial Asymmetry by 3-Dimensional Surgical Simulation. // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2018. – V.76 (5). – P. 1073-1083. DOI: 10.1016/j.joms.2017.09.009
3. Мареев О.В., Николенко В.Н., Мареев Г.О., Алешкина О.Ю., Маркеева М.В., и др. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии. // *Морфологические ведомости*. – 2015. – № 1(25). – С. 49-54. eLIBRARY ID: 25456984
4. Zhang D., Wang S., Li J., Zhou Y. Novel method of constructing a stable reference frame for 3-dimensional cephalometric analysis // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. – 2018. – V.154 (3). – P. 397-404. DOI: 10.1016/j.ajodo.2017.11.038
5. Jiang X, Zhang Y, Bai S, Chang X, Wu L, Ding Y. Three-dimensional analysis of craniofacial asymmetry and integrated, modular organization of human head. // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – V.10 (8). – P.11424-11431.
6. Park H., Lee J., Cho J., Hwang H., Lee K. Accuracy of three-dimensional cephalograms generated using a biplanar imaging system // *Korean Journal of Orthodontics*. – 2018. – V.48. (5). – P. 292-303. DOI: 10.4041/kjod.2018.48.5.292.
7. Dos Santos R.M.G., De Martino J.M., Haiter Neto F., Passeri A.L. Cone-beam computed tomography-based three-dimensional McNamara cephalometric analysis. // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2018. – V.29 (4). – P.895-899. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004248
8. Katsumuta A., Fujishita M., Maeda M., Arijii Y., Arijii E., Langlais R.R. 3D-CT evaluation of facial asymmetry. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2005. – V.99 (2). – P.212–220. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.06.072.
9. Kreutz M., Fitze B., Blecher C., Marcello A., Simon R., et al. Facial asymmetry correction with moulded helmet therapy in infants with deformational skull base plagiocephaly. // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2018. – V.46 (1). – P.28-34. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.10.013.
10. Гайворонский И. В., Дубовик Е. И., Крайник И. В. Морфометрические показатели асимметрии лицевого черепа у взрослого человека. // *Морфология*. – 2009. – Т.135, № 2. – С.74-79. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.028.
11. Алиева С.А., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Половые особенности асимметрии краниометрических показателей при различных формах лицевого черепа. // *Морфологические ведомости*. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С. 9-15. DOI: 10.20340/mv-mn.19(27).04.9-15
12. Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. *Краниометрия: Методика антропометрических исследований*. Москва: Наука.1964. 128 с.
13. Гайворонский И. В., Дубовик Е. И., Крайник И. В., Держачева Е.А. Асимметрия лицевого черепа у взрослого человека и возможности ее оценки. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2009. – № 1(25). – С. – 140-144. eLIBRARY ID: 12773593
14. Бахарева Н.С. Особенности асимметрии линейных размеров лицевых черепов жителей Юга России. // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №8-2. – С.279-284. eLIBRARY ID: 18304362

REFERENCES

1. Panina N.G., Perepelkin A.I., Krayushkin A.I. Modern views of facial asymmetry. *Ural'skiy medicinskij zhurnal*. 2014;(7):126-129. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22753142
2. Ko E.W.-C., Lin C.-H., Chen Y.-A., Chen Yu-R. Enhanced Surgical Outcomes in Patients with Skeletal Class III Facial Asymmetry by 3-Dimensional Surgical Simulation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(5):1073-1083. DOI: 10.1016/j.joms.2017.09.009
3. Mareev O.V., Nikolenko V.N., Aleshkina O.U., Mareev G.O., Markeeva M.V., et al. Computer craniometry with the help of modern technology in medical craniology. *Morphological newsletter*. 2015;(1):49-54. (In Russ.) eLIBRARY ID: 25456984
4. Zhang D, Wang S, Li J, Zhou Y. Novel method of constructing a stable reference frame for 3-dimensional cephalometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2018;154(3):397-404. DOI: 10.1016/j.ajodo.2017.11.038
5. Jiang X, Zhang Y, Bai S, Chang X, Wu L, Ding Y. Three-dimensional analysis of craniofacial asymmetry and integrated, modular organization of human head. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(8):11424-11431.
6. Park H., Lee J., Cho J., Hwang H., Lee K. Accuracy of three-dimensional cephalograms generated using a biplanar imaging system. *Korean Journal of Orthodontics*. 2018;48(5):292-303. DOI: 10.4041/kjod.2018.48.5.292.
7. Dos Santos R.M.G., De Martino J.M., Haiter Neto F., Passeri A.L. Cone-beam computed tomography-based three-dimensional McNamara cephalometric analysis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018;29(4):895-899. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004248.
8. Katsumuta A., Fujishita M., Maeda M., Arijii Y., Arijii E., Langlais R.R. 3D-CT evaluation of facial asymmetry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(2):212–220. DOI: 10.1016/j.tripleo.2004.06.072.
9. Kreutz M., Fitze B., Blecher C., Marcello A., Simon R., et al. Facial asymmetry correction with moulded helmet therapy in infants with deformational skull base plagiocephaly. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018;46(1):28-34. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.10.013.
10. Gajvoronskij I. V., Dubovik E. I., Krajnik I.V. Morphometric parameters of facial cranium asymmetry in adult man. *Morfologiya*. 2009; 135(2):74-79 (in Russ.). DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.028.
11. Alieva SA, Shadlinsky VB, Movsumov NT. Sex-related features of the asymmetry of craniometrics parameters in various forms of the facial skull. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2019;27(4):9-15. (In Russ.) DOI :10.20340/mvnmn.19(27).04.9-15
12. Alekseev V.P., Debec G.F. *Kraniometrija: Metodika antropometricheskikh issledovanij*. Moskva: Nauka.1964. 128 s.
13. Gajvoronskij I. V., Dubovik E. I., Krajnik I. V., Dergacheva E.A. Adult visceral cranium asymmetry and its assessment possibility. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2009;1(25):140-144 (in Russ.). eLIBRARY ID: 12773593
14. Bahareva N.S. Features of the asymmetry of the linear dimensions of the facial skulls of residents of the South of Russia. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;8-2:279-284. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18304362

15. Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В., Буянов Е.А. Линейные параметры черепа мезокранного типа. // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2018, – №4 (60). – С. 15-18. eLIBRARY ID: 36784831

15. Efimova Y. Yu., Krayushkin A. I., Efimov Yu. V., Bujanov E. A.. The linear parameters of the skull of mesocranial type. *Volgograd Medical Scientific Journal*, 2018;4(60):15-18. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36784831

Информация об авторах

Чаплыгина Елена Викторовна, д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2855-42103; e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Каплунова Ольга Антониновна, д.м.н., проф., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5860-112X; e-mail: kaplunova@bk.ru.

Шепетюк Максим Геннадьевич, ассистент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3950-0590; e-mail: mykshorosh@mail.ru.

Суханова Ольга Петровна, ассистент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8190-791X; e-mail: Suhanova1949@mail.ru.

Блинов Игорь Михайлович, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3116-0560; e-mail: bim-bim@mail.ru.

Вклад авторов:

Е.В. Чаплыгина – редактирование статьи;
О.А. Каплунова, М.Г. Шепетюк – получение и анализ данных;
О.П. Суханова, И.М. Блинов – получение материалов исследования.

Information about the authors

Elena V. Chaplygina, Dr. Sci. (Med.), Professor; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2855-42103; e-mail: ev.chaplygina@yandex.ru.

Olga A. Kaplunova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5860-112X; e-mail: kaplunova@bk.ru.

Maxim G. Shepetyuk, assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3950-0590; e-mail: mykshorosh@mail.ru.

Olga P. Suhanova, assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8190-791X; e-mail: Suhanova1949@mail.ru.

Igor M. Blinov, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3116-0560; e-mail: bim-bim@mail.ru.

Authors' contribution:

E. V. Chaplygin – editing the article;
O. A. Kaplunova, M. G. Shepetyuk – obtaining and analysis of the data;
O. P. Suchanov I. M. Blinov – obtaining research materials.

Получено/ Received: 28.05.2021

Принято к печати/ Accepted: 29.06.2021

© Коллектив авторов, 2021
УДК 618.5-089.888.61-089.193.4
DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-86-91

Повторная операция кесарева сечения у женщин с двумя и более рубцами на матке

Н.М. Яметова, В.Б. Цхай, М.Я. Домрачева

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия*

Цель: провести анализ исходов оперативного родоразрешения беременных с двумя и более рубцами на матке после кесарева сечения. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ историй родов, историй развития новорождённых у беременных, родоразрешённых кесаревым сечением, с двумя и более рубцами на матке за 2020 г. на базе «Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства». Критерии включения – одноплодная беременность (22 недели и более), наличие двух и более рубцов на матке после операции кесарева сечения. Критерии исключения – беременность менее 22-х недель, один рубец на матке, рубец на матке после других операций, многоплодная беременность. **Результаты:** выраженность спаечного процесса в брюшной полости отмечена только у пациенток, имеющих три и более рубца на матке. Увеличение продолжительности операции кесарево сечение более 60 мин. отмечено в группе с тремя и более рубцами на матке (40 %). Низкий риск травм соседних органов, кишечника, мочеточников, мочевого пузыря был отмечен в группах пациенток как с двумя, так и с тремя рубцами на матке. Чаше интраоперационная массивная кровопотеря отмечена в группе с тремя и более рубцами на матке (16,67%). Асфиксия средней и тяжёлой степеней у новорождённых регистрировалась в группе с тремя и более рубцами на матке (16,65%). **Заключение:** наличие одного и/или двух рубцов на матке после операции кесарева сечения позволяет относить этих беременных к группе низкого риска. Наличие трёх и более рубцов на матке после кесарева сечения позволяет относить этих беременных к группе высокого риска.

Ключевые слова: повторное кесарево сечение, рубец на матке, риск осложнений

Для цитирования: Яметова Н.М., Цхай В.Б., Домрачева М.Я. Повторная операция кесарева сечения у женщин с двумя и более рубцами на матке. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-86-91.

Контактное лицо: Яметова Наталья Михайловна, tejrus@mail.ru

Repeated cesarean section surgery in women with two or more scars on the uterus

N.M. Yametova, V.B. Tskhay, M.Y. Domracheva

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Objective: To monitor the outcome of surgical delivery of pregnant women with two or more uterine scars after Cesarean section. **Materials and Methods:** A retrospective study was performed based on the Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health. The analysis of birth histories and histories of newborns in pregnant women who delivered by Cesarean section with two or more scars on the uterus within 2020 was carried out. Inclusion criteria: single pregnancy of 22 weeks or more, the presence of two or more scars after Cesarean section. Exclusion criteria: pregnancy less than 22 weeks, one scar on the uterus, and a scar on the uterus after other operations. Pregnant women with multiple pregnancies. **Results:** The severity of the adhesive process in the abdominal cavity was noted only in patients with three or more uterine scars. An increase in the duration of the Cesarean section operation of more than 60 minutes was observed in the group with three uterine scars and more (40%). Low risk of injuries to neighboring organs, intestines, ureters, and bladder was observed in groups of patients with both two and three uterine scars. More often, intraoperative massive blood loss was noted in the group with three scars on the uterus and more (16.67%). Moderate and severe asphyxia in newborns was registered in the group with three or more uterine scars (16.65%). **Conclusion:** The presence of one and/or two scars on the uterus after Cesarean section allowed the authors to classify these pregnant women as a low-risk group. The presence of three or more scars on the uterus after Cesarean section classified these pregnant women as a high-risk group.

Keywords: repeated Cesarean section, uterine scar, risk of complications

For citation: Yametova N.M., Tskhay V.B., Domracheva M.Y. Repeated cesarean section surgery in women with two or more scars on the uterus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-86-91.

Corresponding author: Natalia M. Yametova, tejrus@mail.ru

Введение

Кесарево сечение – это хирургическая операция с большим объёмом повреждения тканей, сопряжённая с известными осложнениями как интраоперационно, так и в послеродовом периоде. Так же проблема «рубца на матке после кесарева сечения» в анамнезе значительно осложняет выбор тактики ведения последующих родов [1]. Абдоминальное родоразрешение должно выполняться по строгим показаниям [2 – 4]. Безусловно, рост числа оперативного родоразрешения обусловлен такими причинами, как увеличение среднего возраста первородящих, связанным с этим увеличением количества беременных с экстрагенитальными и генитальными заболеваниями, расширением показаний в «интересах плода», увеличением количества беременных после применения методов ВРТ при бесплодии. Но в последнее время лидирующую позицию в показаниях к абдоминальному родоразрешению занимает рубец на матке (РМ) [5]. Более того, отмечается тенденция к увеличению числа беременных с двумя и более РМ. В современной литературе нет единого мнения относительно тактики ведения родов и способа родоразрешения женщин с двумя и более РМ, поскольку отсутствуют доказательные исследования относительно риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в зависимости от количества РМ и способа родоразрешения [6,7]. Поиск «золотой середины» относительно женщин с РМ продолжается, при этом очевидны риски возникновения осложнений при вагинальном родоразрешении как для новорождённого, так и для матери, тогда как оперативное родоразрешение представляется «операцией спасения» от этих осложнений.

Цель исследования – анализ исходов оперативного родоразрешения беременных с двумя и более РМ после операции кесарева сечения.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование на базе «Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства» (КГБУЗ КККЦОМД). Выбраны все беременные, родоразрешённые кесаревым сечением, с двумя и более РМ за 2020 г. Проведён анализ историй родов, историй развития новорождённых. Критериями включения стали одноплодная беременность (22 недели

и более), наличие двух и более РМ после операции кесарева сечения, критериями исключения – беременность менее 22-х недель, один РМ, РМ после других операций, многоплодная беременность. Статистические подсчёты производились ручным методом с помощью таблиц Excel, с определением t-критерия Стьюдента, критерия достоверности p .

Результаты

В 2020 г. в КККЦОМД произошло 3071 родов, из них операцией кесарева сечения завершились 1875 родов. Количество беременных с двумя РМ после кесарева сечения – 146 человек, с тремя и более РМ – 30 человек. Группу сравнения составили 43 пациентки с одним РМ.

Беременные в группе с одним РМ и двумя РМ родоразрешены в плановом порядке в 58,14% и 60,96% случаев соответственно. В группе с тремя и более РМ плановое абдоминальное родоразрешение было в 43,33%, экстренное – в 56,67% (табл. 1). Основными показаниями к экстренному родоразрешению были признаки угрозы разрыва матки по рубцу (70,59%), начало родовой деятельности (29,41%), острая гипоксия плода (5,88%), начавшееся кровотечение при предлежании плаценты (11,76%).

Как правило, повторные оперативные абдоминальные вмешательства сопряжены с увеличением длительности операции, что для операции кесарева сечения имеет немаловажное значение. Продолжительность операции в интервале 31 – 50 мин. составила в группе с двумя РМ 62,95%, в группе с тремя и более РМ – 50%, в контрольной группе – 62,78%. Продолжительность операции в интервале 51 – 60 мин. составила в группе с двумя РМ 18,49%, в группе с тремя и более РМ – 10%, 23,25% – в группе контроля. Самые продолжительные операции были в группе с тремя и более РМ (81 мин. и более) – 23,33% случаев. Среднее время операции составило кесарева сечения составило 66,9 мин., что существенно превышает общепринятые среднестатистические показатели (табл.2).

Известно, что образование соединительнотканых тяжей между внутренними органами и брюшиной провоцируется предшествующими операциями. В исследуемых группах спаечный процесс III и IV степеней отмечался: в группе с тремя и более РМ в 16,67% и 10% случаев, тогда как в группе с двумя РМ – в 8,22% и 5,48% случаев, а в группе контроля – в 6,98% и 2,33% случаев соответственно (табл. 3).

Таблица / Table 1

Показание к операции
Indication for surgery

Показание к операции Indication for surgery	Группа с одним РМ (n = 43) / Group with 1 US	Группа с двумя РМ (n = 146) / Group with 2 US	Группа с тремя и более РМ (n = 30) / Group with 3 and more US
	1	2	3
1 – плановое / Planned	25 (58,14%)	89 (60,96%)	13 (43,33%)
2 – экстренное / Emergency	18 (41,86%)	57 (39,04%)	17 (56,67%)
P	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-3} > 0,05$

*РМ – рубец матки; *US – uterine scar

Таблица / Table 2

Длительность операции кесарева сечения в группах сравнения
Duration of CS surgery in the groups of comparison

Длительность операции (мин.) / Duration of surgery (min)	Группа с одним РМ (n = 43) / Group with 1 US	Группа с двумя РМ (n = 146) / Group with 2 US	Группа с тремя и более РМ (n = 30) / Group with 3 and more US
1 – до 30 мин. / up to 30 min	5 (11,62%)	8(5,48%)	0 (0%)
2 – до 40 мин. / up to 40 min	16 (37,2%)	43 (29,45%)	3 (10%)
3 – до 50 мин. / up to 50 min	11 (25,58%)	49 (33,50%)	12 (40%)
4 – до 60 мин. / up to 60 min	10 (23,25%)	27 (18,49%)	3 (10%)
5 – до 70 мин. / up to 70 min	1 (2,32%)	9 (6,16%)	3 (10%)
6 – до 80 мин. / up to 80 min	0 (0%)	6 (4,11%)	2 (6,67%)
7 – до 90 мин. / up to 90 min	0 (0%)	2 (1,37%)	3 (10%)
8 – >90 мин. / min	0 (0%)	2 (1,37%)	4 (13,33%)
P	P ₁₋₂ >0,05	P ₂₋₃ <0,05	P ₁₋₃ >0,05

Таблица / Table 3

Выраженность спаечного процесса
The severity of the adhesive process

Выраженность спаечного процесса / The severity of the adhesive process	Группа с одним РМ (n = 43) / Group with 1 US	Группа с двумя РМ (n = 146) / Group with 2 US	Группа с тремя РМ и более (n = 30) / Group with 3 and more US
1 – отсутствие спаек / no adhesions	35 (81,39%)	116(79,45%)	16(53,33%)
2 – спайки между маткой и другими органами и тканями / adhesions between the uterus and other organs and tissues	4 (9,3%)	10 (6,85%)	6 (20%)
3 – спайки в брюшной полости / adhesions in the abdominal cavity	3 (6,98%)	12 (8,22%)	5 (16,67%)
4 – обширный спаечный процесс / severe adhesive process	1 (2,33%)	8 (5,48%)	3 (10%)
P	P ₁₋₂ >0,05	P ₂₋₃ >0,05	P ₁₋₃ >0,05

В связи с выраженным спаечным процессом и изменениями топографии матки и органов малого таза при повторном абдоминальном родоразрешении нижний сегмент матки обычно бывает труднодоступен, что приводит к удлинению времени от начала операции до извлечения плода. Время извлечения ребенка после 5 минуты от начала операции в группе с тремя и более РМ было в 54,34% случаев, тогда как в группе с двумя РМ – в 45,89%, в группе с одним РМ – в 13,95% случаев (табл. 4).

Рубцово-спаечный процесс органов малого таза и брюшной полости, развивающийся после абдоминального родоразрешения, может значительно осложнять оператору вхождение в брюшную полость и стать причиной ранения органов, чаще всего мочевого пузыря и кишечника. Ранение мочевого пузыря, пересечение мочеточников чаще встречались в группе с тремя и более РМ (2,17%), тогда как в группе с 2 РМ – в 0,63% случаев.

Массивная интраоперационная кровопотеря более 2000 мл отмечалась в 16,67% случаев в группе с тремя и более РМ, в 2,73% случаев – в группе с двумя РМ, в контрольной группе не была отмечена (табл. 6). Дополнительные методы гемостаза, такие как отдельные гемостатические швы на нижний маточный сегмент, на плацентарную площадку, гемостатические швы на матку по В-Лynch, перевязка маточных артерий и др., потребовались в группе с тремя и более РМ в 46,67% случаев, в группе с двумя РМ и одним РМ – в 4,4% и 2,08% операций соответственно. Гемотрансфузия во время операции не использовалась в группах с двумя РМ и одним РМ, тогда как в группе с тремя и более РМ и 10% потребовали введения свежзамороженной плазмы и эритроцитарной взвеси, а в 20% случаев была использована аутогемотрансфузия с использованием аппарата SellSaver.

Таблица / Table 4

Время извлечения ребёнка
Time of delivery

Время извлечения ребёнка (мин.) / Time of delivery (min)	Группа с 1PM / Group with 1 US N=43	Группа с 2PM / Group with 2 US N=146	Группа с 3 PM и более / Group with 3 and more US N=30
1 – на 3 мин / on 3rd minute	10 (23,25%)	22 (15,06%)	3 (10%)
2 – на 4 мин / on 4th minute	7 (16,28%)	21 (14,38%)	7 (23,33%)
3 – на 5 мин / on 5th minute	14 (32,56%)	36 (24,66%)	4 (13,33%)
4 – на 6 мин / on 6th minute	6 (13,95%)	34 (23,29%)	5 (16,67%)
5 – на 7 мин / on 7th minute	3 (6,98%)	12 (8,22%)	2 (6,67%)
6 – на 8 мин / on 8th minute	1 (2,32%)	8 (5,48%)	2 (6,67%)
7 – на 9 мин / on 9th minute	1 (2,032%)	6 (4,11%)	1 (3,33%)
8 – на 10 мин и > / on 10th minute and more	1 (2,32%)	7 (4,79%)	6 (20%)
P	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,01$	$P_{1-3} < 0,05$

Таблица / Table 5

Оценка новорождённого по шкале Апгар на 1 мин.
Assessment of the newborn on the Apgar scale in 1 min after the birth.

Оценка новорождённого по шкале Апгар на 1 мин. / Assessment of the newborn on the Apgar scale in 1 min after the birth	Группа с одним PM / Group with 1 US (n = 43)	Группа с двумя PM / Group with 2 US (n = 146)	Группа с тремя и более PM Group with 3 and more US (n = 30)
1 – 1-2 балла / score	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
2 – 3-4 балла / score	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,66%)
3 – 5-6 баллов / score	2 (4,65%)	5 (3,42%)	2 (6,66%)
4 – 7-8 баллов / score	3 (6,98%)	14 (9,59%)	4 (13,33%)
5 – 8-9 баллов / score	38 (88,37%)	124 (84,93%)	21 (70%)
6 – 10 баллов / score	0 (0%)	3 (2,055%)	0 (0%)
P	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-3} > 0,05$

Таблица / Table 6

Объём кровопотери во время операции
Blood loss during surgery

Объём кровопотери во время операции (мл) / Volume of blood loss during surgery (ml)	Группа с одним PM / Group with 1 US (n = 43)	Группа с двумя PM / Group with 2 US (n = 146)	Группа с тремя и более PM / Group with 3 and more US (n = 30)
1 – 500-799	27 (62,79%)	78 (53,42%)	5 (16,6%)
2 – 800-999	13 (30,23%)	56 (38,36%)	13 (43,33%)
3 – 1000-1199	3 (6,98%)	4 (2,74%)	5 (16,67%)
4 – 1200-1499	0 (0%)	4 (2,74%)	2 (6,67%)
5 – 1500-1999	0 (0%)	0 (0%)	0 (%)
6 – 2000-2499	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,33%)
7 – 2500-2999	0 (0%)	2 (1,37%)	0 (0%)
8 – 3000-3999	0 (0%)	1 (0,68%)	2 (6,67%)
9 – 4000-4999	0 (0%)	1 (0,68%)	0 (0%)
10 – 5000 and >	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,67%)
P	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{1-3} > 0,05$

В результате исследования было установлено, что в группе женщин с повторными операциями кесарева сечения чаще рождались дети в состоянии средней и тяжелой асфиксии. Достоверно чаще дети в состоянии асфиксии рождались в группе женщин с двумя и тремя РМ (по сравнению с группой женщин с одним РМ). При оценке новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте 16,65% детей в асфиксии средней и тяжелой степеней были в группе с тремя и более РМ, в группах с двумя РМ и одним РМ этот показатель был 4,65% и 3,42%, соответственно (табл. 5).

Обсуждение

Согласно данным последних исследований, операция кесарева сечения у женщин с рубцом на матке сопряжена с повышенным риском интра- и послеоперационных осложнений в сравнении с женщинами с одним рубцом, но точных данных относительно степени риска в зависимости от количества рубцов на матке нет. Чаще всего отмечаются такие осложнения как массивная интраоперационная кровопотеря, технические сложности при вхождении в брюшную полость и извлечении ребенка, обусловленные выраженным спаечным процессом, а также образованием маточной аневризмы. Плотное приращение или приращение плаценты в область рубца и подлежащие ткани может повлечь повреждение соседних органов, такое как ранение мочевого пузыря, мочеточников, ранение кишечника [1 – 3,7 – 8].

Согласно результатам проведенного исследования в группе с тремя и более РМ экстренные показания к оперативному родоразрешению преобладают над плановыми 56,67% и 43,33% соответственно, тогда как в группе с двумя РМ ситуация обратная: экстренные 39,04% и плановые 60,96% операций. Выраженность спаечного процесса обуславливает технические сложности при извлечении ребенка. Спаечный процесс чаще отмечен в группе с тремя и более РМ – 46,67%, а в группе с двумя РМ – 20,55%, в группе с одним РМ – 18,61%. В связи с этим чаще отмечается асфиксия средней и тяжелой степеней у новорожденных в группе с тремя и более РМ – 16,65% детей, а в группах с двумя РМ и одним РМ этот

показатель был 4,65% и 3,42%. Также увеличивается длительность операции. В группе с тремя и более РМ среднее время операции составило 66,9 мин., интраоперационно отмечено увеличение объема кровопотери. Так в группе с тремя и более РМ кровопотеря более 2000 мл отмечалась в 16,67% случаев, в 2,73% случаев – в группе с двумя РМ, в контрольной группе не была отмечена вовсе. Необходимость применения дополнительных методов гемостаза в группе с тремя и более РМ возникла в 46,67%, а в группе с двумя РМ – в 4,4% случаев. Гемотрансфузия и аутогемотрансфузия использовались только в группе женщин с тремя и более РМ в 10% и 20% соответственно.

Заключение

Выраженность спаечного процесса в брюшной полости отмечена только у пациенток, имеющих три и более РМ.

Увеличение продолжительности операции кесарева сечения более 60 мин. отмечено в группе с тремя и более РМ (40%).

Низкий риск травм соседних органов, кишечника, мочеточников, мочевого пузыря был отмечен в группах пациенток как с двумя, так и с тремя рубцами на матке.

Чаще интраоперационная массивная кровопотеря отмечена в группе с тремя и более РМ (16,67%).

Асфиксия средней и тяжелой степени у новорожденных регистрировалась в группе женщин с тремя и более РМ.

Наличие одного и/или двух рубцов на матке после операции кесарева сечения позволяет относить этих беременных к группе низкого риска.

Наличие трёх и более РМ после кесарева сечения позволяет относить этих беременных к группе высокого риска.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wingert A, Hartling L, Sebastiani M, Johnson C, Featherstone R, et al. Clinical interventions that influence vaginal birth after cesarean delivery rates: Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):529. doi: 10.1186/s12884-019-2689-5
2. Gao Y, Xue Q, Chen G, Stone P, Zhao M, Chen Q. An analysis of the indications for cesarean section in a teaching hospital in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):414-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.009
3. Panna LK, Mirza TT, Rahim R, Gush AK, Shikha SS, Sharmin T. Indications of Primary Caesarean Section: In A Medical College Hospital, Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2019;28(2):286-290. PMID: 31086139.
4. Chen I, Opiyo N, Tavender E, Mortazhejri S, Rader T, et al. Non clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD005528.pub3
5. Tontus HO, Nebioglu S. Improving the Caesarean Decision by Robson Classification: A Population-Based Study by 5,323,500 Livebirth Data. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):101. DOI: 10.5334/aogh.2615
6. FishelBartal M, Sibai BM, Ilan H, Fried M, Rahav R. et al. Trial of labor after cesarean (TOLAC) in women with premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(17):2976-2982. DOI: 10.1080/14767058.2019.1566312
7. Tanos V, Toney ZA. Uterine scar rupture – Prediction, prevention, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019:115-131. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.009
8. Grabarz A, Ghesquière L, Debarge V, Ramdane N, Delporte V. et al. Cesarean section complications according to degree of emergency during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:320-325. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.047

Информация об авторах

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия. ORCID:0000-0003-2228-3884. E-mail: tchai@yandex.ru.

Домрачева Марина Яковлевна, к.м.н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярского Государственного Медицинского Университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия. ORCID:0000-0002-5798-4659. E-mail: m-domracheva@mail.ru.

Яметова Наталья Михайловна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, Красноярского Государственного Медицинского Университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия. ORCID:0000-0002-6097-1496. E-mail: tejrus@mail.ru.

Вклад авторов:

В.Б. Цхай – разработка дизайна исследования;
М.Я. Домрачева, Н.М. Яметова – получение и анализ данных;
Н.М. Яметова, М.Я. Домрачева – написание текста рукописи;
Н.М. Яметова – обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Vitaly B. Tskhay, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID:0000-0003-2228-3884. E-mail: tchai@yandex.ru.

Marina Ya. Domracheva, M. Sc., Associate professor of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID:0000-0002-5798-4659. E-mail: m-domracheva@mail.ru.

Natalia M. Yametova, Assistant of professor of Department of perinatology, obstetrics and gynecology, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID:0000-0002-6097-1496. E-mail: tejrus@mail.ru.

Authors' contribution:

V.B. Tskhay – research design development;
M.Y. Domracheva, N.M. Yametova – obtaining and analysis of the data;
N.M. Yametova, M.Y. Domracheva – writing the text of the manuscript;
N.M. Yametova – review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 21.06.2021

Принято к печати / Accepted: 20.07.2021

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616-06

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-92-97

Семь раз отмерь, один раз отрежь: клинический случай реконструктивной бариатрической операции после хирургического лечения ожирения у пациентки с послеоперационными гипотиреозом и гипопаратиреозом

Н.И. Волкова¹, Ю.С. Дегтярева¹, М.А. Буриков²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовская клиническая больница Южного окружного медицинского центра ФМБА России,
Ростов-на-Дону, Россия

Ежегодно в мире проводятся сотни тысяч бариатрических операций. Они давно доказали свою безопасность и эффективность в лечении ожирения и сахарного диабета 2 типа. Вместе с очевидным положительным эффектом эти операции, особенно шунтирующие, сопровождаются специфическими осложнениями, которые при отсутствии должной компенсации могут стать фатальными для больных. Так, мальабсорбция, приводящая к дефициту витаминов и микроэлементов, которая в подавляющем большинстве случаев поддается своевременной коррекции в послеоперационном периоде. Однако возможны ситуации, когда не удастся провести эффективную коррекцию и возникает необходимость в выполнении реконструктивных вмешательств с обратным включением в пищеварение участков тонкого кишечника, что сопряжено с большими трудностями. Эту ситуацию мы бы и хотели продемонстрировать в описании следующего клинического наблюдения пациентки с послеоперационным гипотиреозом и послеоперационным гипопаратиреозом в анамнезе, которой была проведена бариатрическая операция. Нарушение всасывания лекарственных средств (L-тироксина, кальция и витамина D) и, как следствие, некомпенсированный гипотиреоз и острая гипокальциемия стали поводом для проведения реконструктивной операции.

Ключевые слова: ожирение, бариатрическая операция, гипотиреоз, гипопаратиреоз.

Для цитирования: Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С., Буриков М.А. Семь раз отмерь, один раз отрежь: клинический случай реконструктивной бариатрической операции после хирургического лечения ожирения у пациентки с послеоперационными гипотиреозом и гипопаратиреозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-92-97.

Контактное лицо: Юлия Сергеевна Дегтярева, i.s.degtyareva@gmail.com

Score twice before you cut once: a clinical case of reconstructive bariatric surgery after obesity surgery in a patient with postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism

N.I. Volkova¹, Yu.S. Degtyareva¹, M.A. Burikov²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA), Southern District of Center of Medicine;
Rostov-on-Don, Russia

Hundreds of thousands of bariatric surgeries are performed worldwide every year. They have long been proven to be safe and effective in treating obesity and type 2 diabetes. Along with an unconditional positive effect, these interventions, especially shunting ones, are characterized by specific complications. In the absence of proper correction, they can become fatal for patients. One of these complications is malabsorption leading to a deficiency of vitamins and microelements, which in most cases, is amenable to timely correction in the postoperative period. However, there are situations when it is not possible to carry out an effective correction and it becomes necessary to perform reconstructive interventions with the reverse inclusion of the small intestine in the digestion, which is associated with great difficulties. The authors demonstrated this situation in the description of clinical observation of a patient with postoperative hypothyroidism and history of postoperative hypoparathyroidism, who underwent bariatric surgery. Impaired absorption of drugs (L-thyroxine, calcium, and vitamin D), and therefore, uncompensated

hypothyroidism and hypocalcemia was an indication for reconstructive surgery.

Keywords: Obesity, bariatric surgery, hypothyroidism, hypoparathyroidism

For citation: Volkova N.I., Degtyareva Yu.S., Burikov M.A. Score twice before you cut once: a clinical case of reconstructive bariatric surgery after obesity surgery in a patient with postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-92-97.

Corresponding author: Yuliya S. Degtyareva, i.s.degtyareva@gmail.com

Введение

Обсуждать актуальность проблемы ожирения в настоящее время очевидно не стоит. Об увеличивающейся распространённости и серьёзных осложнениях ожирения написано и продолжает публиковаться много популярной, статистической и научной информации. Можно лишь констатировать, что в XXI в. борьбу с эпидемией (или пандемией) ожирения мы пока проигрываем¹. Это касается как профилактических (поскольку все предложенные профилактические стратегии на настоящий момент оказались не очень эффективными), так и лечебных подходов. К сожалению, в большинстве случаев с помощью немедикаментозных и медикаментозных методов мы не достигаем должного долгосрочного контроля над весом [1]. Поэтому поиск новых стратегий продолжается. В последние десятилетия все большее распространение получают хирургические подходы к лечению ожирения, и этому есть объяснение. Так, после бариатрической операции (БО) достигается быстрое снижение веса, нормализация или улучшение показателей липидного и углеводного обменов, и (что, наверное, самое главное) этот эффект долгосрочный и стойкий [2]. Как известно, существуют различные типы хирургических операций, выполняемых на органах пищеварения с целью снижения массы тела, такие как рестриктивные (гастрограницительные), направленные на снижение объема поступающей пищи, мальабсорбтивные (шунтирующие), уменьшающие всасывание нутриентов за счёт укорочения кишечной трубки, участвующей в пищеварении, и комбинированные. Вместе с очевидным положительным эффектом (быстрая потеря веса, нормализация липидного и углеводного обменов) эти операции, особенно шунтирующие, сопровождаются специфическими осложнениями, которые при отсутствии должной компенсации могут стать фатальными для больных. Чаще всего шунтирующие операции могут сопровождаться стенозом анастомоза, инфекционными осложнениями, демпинг-синдромом и крайней степенью гипоабсорбции – синдромом мальабсорбции. Остановимся подробнее на гипоабсорбции – состоянии, которое сопровождает любые шунтирующие операции и возникает из-за выключения тонкой кишки (её части) из пищеварения. Глобально гипоабсорбция является целью многих бариатрических операций, так как нарушается всасывание основных нутриентов, следовательно, снижается калораж до критического уровня, что неизбежно ведёт к потере массы тела вне зависимости от физических нагрузок. Основная проблема в том, что через

желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) поступают не только белки, жиры и углеводы, но и огромное количество других веществ, оказывающих колоссальное влияние на работу организма. Для некоторых из них кишечник является единственным естественным и доступным путем попадания в кровь. Поэтому в отдаленном периоде после операции весьма распространенным является дефицит кальция, витамина D, железа, витамина B12, фолиевой кислоты, тиамина [3]. При правильной нутриционной поддержке и регулярном мониторинге лабораторных показателей удаётся добиться восполнения дефицита необходимых макро- и микронутриентов. С учётом указанных особенностей хирургического лечения ожирения определены четкие показания и противопоказания к этому виду хирургии, что отражено в зарубежных и отечественных рекомендациях [4]. Так, хирургические методы лечения ожирения показаны больным с ИМТ ≥ 40 кг/м² (3-я степень ожирения, или морбидное ожирение) при условии, что отсутствует результат от длительного консервативного лечения, или больным с ИМТ < 40 и наличием тяжёлых соматических осложнений. Безусловно, решение о выполнении бариатрических операций должно приниматься совместно врачами различных специальностей (эндокринологом, хирургом, психиатром, терапевтом / кардиологом, диетологом и др. при необходимости). Очевидно, что необходимо оценить показания и противопоказания, а также соотношение пользы и рисков, которые могут возникнуть сразу после операции и в отдалённом периоде. На финальном этапе обсуждения должен подключиться и сам пациент, то есть он должен быть не просто осведомлён обо всех эффектах операции, но и сознательно участвовать в выборе типа оперативного вмешательства, зная обо всех негативных последствиях нарушения послеоперационного поведения и отсутствия врачебного мониторинга. Послеоперационное ведение бариатрических пациентов и мониторинг лабораторных показателей – это непереносимое условие качественного лечения подобных пациентов. Своевременная коррекция микроэлементов и витаминов в послеоперационном периоде, особенно в период интенсивного снижения веса (первый год после операции), в подавляющем большинстве случаев способна нивелировать большинство осложнений. Однако возможны ситуации, когда не удаётся провести эффективную коррекцию и возникает необходимость в выполнении реконструктивных вмешательств с обратным включением в пищеварение участков тонкого кишечника, что сопряжено с большими трудностями. Эту ситуацию мы бы и хотели продемонстрировать в описании следующего клинического наблюдения, которое, по нашему мнению, будет полезно всем специалистам, сталкивающимся с пациентами, которым планируется или уже была проведена бариатрическая операция.

1 Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень №311. Январь 2021 г. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

Описание клинического случая

В клинику РостГМУ (г. Ростов-на-Дону) обратилась пациентка М., 56 лет, с жалобами на тянущие боли, парестезии в руках и ногах, непроизвольные мышечные сокращения, затруднение при разгибании пальцев рук и периодически возникающее стридорозное дыхание. Представляет особый интерес анамнез заболевания. В 2007 г. по поводу папиллярного рака щитовидной железы ей была проведена тотальная тиреоидэктомия с левосторонней фуллярной лимфаденэктомией и последующей радиойодтерапией. Послеоперационно возникли гипотиреоз и гипопаратиреоз, для коррекции была назначена заместительная терапия (левотироксин 125 мкг, препараты Са 2000 мг в день, витамин D 1,0 мкг в день). В последствии был проведен мониторинг лабораторных показателей (результаты от 06.07.07): ТТГ – 1,48 мЕд/л (референсные значения: 0,4 – 4,0 мЕд/л), 25-ОН витамин D – 70 нмоль/л, кальций общий – 1,61 ммоль/л (референсные значения: 2,10 – 2,55 ммоль/л), фосфор – 1,8 ммоль/л (референсные значения: 0,74 – 1,52 ммоль/л), ионизированный кальций – 0,94 ммоль/л (референсные значения: 1,03 – 1,23 ммоль/л). Учитывая длительный анамнез после операции и приём не только левотироксина, но и препаратов кальция и витамина D, можем предположить, что у пациентки были удалены паращитовидные железы (первичной медицинской документации предоставлено не было). Ещё один важный аспект заключается в том, что пациентка не была скомпенсирована в отношении кальциево-фосфорного обмена на протяжении всего послеоперационного периода.

Восемь лет спустя пациентку беспокоила уже другая проблема, связанная с её здоровьем, – ожирение. В 2015 г. она обратилась в один из центров бариатрической хирургии с намерениями похудеть (вес до операции составлял 122 кг, ИМТ = 41 кг/м², HbA1c – 6,7%, ионизированный кальций – 1,1 ммоль/л). К этому моменту пациентка принимала 850 мг метформина, препарат Са-D3 в дозировке 500 мг + 200 МЕ, левотироксин в дозировке 100 мкг/сутки. В медицинской документации значился диагноз, установленный перед операцией, – «Ожирение 3 степени, сахарный диабет 2 типа (без уточнения осложнений), гипертоническая болезнь 1 степени II стадии, ХСН 0, первичный гипотиреоз в стадии компенсации». В связи с наличием ожирения 3 степени, коморбидных состояний и неспособностью эффективно снизить вес посредством консервативных методов пациентке была показана и в последующем проведена бариатрическая операция. Выбор методики был остановлен на продольной резекции желудка с дуоденоподвздошным шунтированием. Согласно протоколу операции, были выполнены рукавная гастропластика (удалена вся большая кривизна, тело и дно желудка, сформирована трубка, стенкой которой является малая кривизна), пересечение двенадцатиперстной кишки (ДПК) на 3 см дистальнее привратника желудка (культия ДПК, ведущая дальше в кишечник, ушита наглухо), выделена петля тонкой кишки на расстоянии 3,5 м от илеоцекального угла, наложен тонко-тонкокишечный анастомоз по типу конец в бок (петля тонкой кишки сшита с трёхсантиметровым остатком ДПК и таким образом соединена с резецированным желудком). Следовательно, из пищеварения выведена большая часть желудка и

примерно 2 – 2,5 метра начального отдела тонкой кишки (ДПК и ошая). Через месяц после операции ввиду снижения веса и компенсации углеводного обмена диагноз «Сахарный диабет 2 типа» был изменен на «Нарушение гликемии натощак», вторая степень ожирения сменила третью, и таким образом выставлен окончательный диагноз: «Нарушение гликемии натощак. Алиментарно-конституциональное ожирение 2 степени (ИМТ = 39 кг/м²); Гипертоническая болезнь 1 степени II стадии, ХСН 0; «Маскированная» депрессия».

Вернёмся на приём эндокринолога. При общем осмотре пациентки было телосложение гиперстеническое, ИМТ = 33 кг/м², кожные покровы желтушной окраски. Обращали на себя внимание судорожный синдром и специфическое положение кистей рук по типу «рука акушера». На передней брюшной стенке имеются послеоперационные рубцы. Симптомы Хвостека и Труссо – положительные.

На основании жалоб пациентки, данных объективного осмотра и анамнеза было назначено лабораторное обследование. Результаты от 12 сентября 2018 г.: ТТГ – 22,82 мЕд/л, кальций ионизированный – 0,59 ммоль/л, Витамин 25 (ОН) D – 38 нг/мл (целевые значения при коррекции дефицита витамина D – 30 – 60 нг/мл). Полученные данные свидетельствовали о развитии декомпенсации гипотиреоза и гипопаратиреоза после проведения бариатрической операции. При этом на момент осмотра пациентка ежедневно получала внутривенные инфузии 10% глюконата кальция по 10 мл наряду с пероральными препаратами Са по 1000 мг, витамином D3 (колекальциферол) по 2 мкг, L-Тироксином по 200 мкг и стандартной антигипертензивной терапией.

Компенсация гипотиреоза и гипопаратиреоза у бариатрических пациентов из-за уменьшения всасывающей поверхности тонкой кишки – сложный вопрос. Для назначения лечения необходимо учитывать фармакокинетику лекарственных средств. Известно, что абсорбция левотироксина происходит в подвздошной кишке. Желудок, двенадцатиперстная кишка и верхняя часть тощей кишки в свою очередь не являются местами абсорбции левотироксина, о чём свидетельствуют результаты исследования, направленного на изучение особенностей фармакокинетики левотироксина после шунтирующих операций. Это удалось выяснить благодаря тому, что в исследуемой когорте пациентов вышеперечисленные органы пищеварения были удалены [5]. Однако на фармакокинетику препарата влияет Ph желудочного сока (соляную кислоту секретируют париетальные клетки, наибольшие скопления которых расположены в дне и теле желудка), следовательно, при изменении кислотности может потребоваться увеличение дозы L-тироксина [6]. Преимущественное всасывание кальция в свою очередь осуществляется в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке [7]. Важную роль при этом играет витамин D, который всасывается в тонкой кишке [8].

Нашей пациентке в 2007 г. была выполнена рукавная гастропластика, что способствует изменению желудочного Ph. Согласно данным литературы, у пациентов, перенёсших шунтирующие БО, можно достичь медикаментозной компенсации гипотиреоза с помощью приёма сублингвальной формы левотироксина [9], однако в Рос-

сии данная лекарственная форма не зарегистрирована. Также описан способ ректального введения препарата [10]. Очевидно, что такой способ введения препарата крайне неудобен для ежедневного приема и будет способствовать существенному снижению качества жизни.

В ходе шунтирующей операции у нашей пациентки двенадцатиперстная кишка и большая часть тощей кишки были выключены из пищеварения, что обуславливает значительные трудности всасывания энтеральных форм кальция и витамина D. Пожизненное внутривенное введение препаратов кальция не представляется возможным. Единственным доступным вариантом консервативной терапии является увеличение дозировок используемых лекарственных средств.

Так, пациентке была проведена коррекция терапии: увеличены дозы принимаемого перорально кальция до 2000 мг в сутки, назначена активная форма витамина D (альфакальцидол) – 3 мкг в сутки [11,12], увеличена дозировка левотироксина до 400 мкг в сутки. Несмотря на это, сохранялась потребность во внутривенных инъекциях 10% глюконата кальция по 10 мл.

Месяц спустя (11.10.18) был проведён лабораторный контроль и получены следующие результаты: кальций ионизированный – 0,69 ммоль/л (референсные значения: 1,03 – 1,23 ммоль/л), витамин 25 (ОН) D – 56 нг/мл, фосфор неорганический – 1,91 ммоль/л (референсные значения: 0,74 – 1,52 ммоль/л). Очевидно, что полученные результаты свидетельствуют о неэффективности проводимой терапии. Ввиду того, что пациентка нуждается в пожизненном приеме заместительной терапии, было принято решение по проведению реконструктивной операции для включения в пищеварение двенадцатиперстной и тощей кишки для обеспечения, в первую очередь, всасывания кальция. 19.11.2018 была проведена операция «лапароскопическая проксимализация анастомоза». Протокол операции: выделен участок подвздошной кишки длиной 50 см, прилегающий к дуодено-илеоанастомозу, выполнен анастомоз между дистальным концом выделенного сегмента кишки и культей ДПК, проходимость тонкой кишки восстановлена с помощью тонко-тонкокишечного анастомоза. Таким образом вся длина тонкой кишки была включена в пищеварение.

Через 3 месяца после реконструктивной операции вес пациентки составил уже 81 кг (потеря веса продолжилась, несмотря на проведение реконструктивной операции); ИМТ = 27 кг/м²; ионизированный Са – 1,12 ммоль/л; HbA1c – 4,5%. Удалось снизить дозировки принимаемых препаратов: L-тироксин – 125 мкг, препараты Са для перорального применения – 1500 мг, витамин D3 – 1,0 мкг. Коррекции гипергликемии вместе с инъекционным введением препаратов кальция более не потребовалось, удалось компенсировать фосфорно-кальциевый обмен и достигнуть компенсации гипотиреоза доступными пероральными формами препаратов.

Несмотря на наличие у данной пациентки показаний для хирургического лечения ожирения, первичная бариатрическая операция оказалась нерациональной ввиду недостаточной оценки противопоказаний, связанных с особенностями фармакокинетики заместительной тера-

пии после тотальной тиреоид- и паратиреоидэктомии. Хотя цель операции была достигнута (пациентка снизила вес, произошла коррекция углеводных нарушений и стабилизация артериальной гипертензии при отсутствии необходимости в соответствующей фармакотерапии), возникла реальная угроза жизни больной, так как не удавалось добиться нормализации уровня Са в крови и достигнуть медикаментозной компенсации гипотиреоза. Эту ошибку удалось исправить с помощью реконструктивной операции и компенсировать состояние пациентки.

Заключение

Данный клинический случай доказывает необходимость изучения и широкого информирования эндокринологов, терапевтов и нутрициологов особенностей бариатрических операций, их влияния на всасывание как макро- и микроэлементов, так и фармацевтических препаратов. Причём сведения об этих особенностях должны быть доведены не только до врачей, непосредственно работающих в бариатрических центрах, но и до широкого круга специалистов, которые могут сталкиваться с необходимостью лечения бариатрических пациентов в отдалённом послеоперационном периоде. Ежегодно в мире проводятся сотни тысяч бариатрических операций. Они давно доказали свою безопасность и эффективность в лечении ожирения и сахарного диабета 2 типа. Всё больше подобных операций проводится и в России. Нет никаких сомнений в том, что через время у любого врача появится пациент после выполнения бариатрической операции, нуждающийся в фармакотерапии. Особенности всасывания принимаемых пациентом лекарственных средств в обязательном порядке должны учитываться при определении противопоказаний к проведению БО. А в ряде случаев, как у нашей пациентки, может потребоваться выполнение реконструкции при невозможности компенсировать состояние медикаментами. В связи с возможностью возникновения подобных ситуаций необходим тщательный подход к установке показаний и противопоказаний к тому или иному виду БО, особенно к шунтирующим методикам у каждого конкретного пациента. Принятие решения о проведении такого вмешательства предпочтительно консилиумом врачей. Необходим тщательный послеоперационный мониторинг бариатрических пациентов, особенно в первый год после операции, и решение вопроса о диспансерном наблюдении. Также, по нашему мнению, с учётом высокой эффективности хирургического метода терапии ожирения, необходима разработка «возвратных» оперативных вмешательств для коррекции анатомии ЖКТ в случае развития мальабсорбтивных осложнений, не поддающихся медикаментозной коррекции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dombrowski S.U., Knittle K., Avenell A., Araújo-Soares V., Sniehotta F.F. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. // *BMJ*. – 2014. – V.348. – g2646. DOI: 10.1136/bmj.g2646
2. Puzifferri N., Roshek T.B. 3rd, Mayo H.G., Gallagher R., Belle S.H., Livingston E.H. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. // *JAMA*. – 2014. – V.312(9). – P. 934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
3. Gasteyger C., Suter M., Gaillard R.C., Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. // *Am J Clin Nutr*. – 2008. – V.87(5). – P. 1128-33. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1128
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – T.15(1). – С.53-70. DOI: 10.14341/omet2018153-70
5. Gkotsina M., Michalaki M., Mamali I., Markantes G., Sakellaropoulos G.C., et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. // *Thyroid*. – 2013. – V.23(4). – P.414-9. DOI: 10.1089/thy.2011.0526
6. Centanni M., Gargano L., Canettieri G., Viceconti N., Franchi A., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. // *N Engl J Med*. – 2006. – V. 354(17). – P. 1787-95. DOI: 10.1056/NEJMoa043903
7. Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. // *Crit Rev Clin Lab Sci*. – 2010. – V. 47(4). – P. 181-95. DOI: 10.3109/10408363.2010.536429
8. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. – Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
9. Pirola I., Formenti A.M., Gandossi E., Mittempergher F., Casella C., et al. Oral liquid L-thyroxine (L-t4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23(9):1493-6. DOI: 10.1007/s11695-013-1015-y
10. Obeidat K.A., Saadeh N.A., As'ad A., Bakkar S. Successful Management of Hypothyroidism in Gastric Outlet Obstruction Using Levothyroxine Rectal Enemas: A Case Report. // *Am J Case Rep*. – 2018. – V.19. – P. 903-905. DOI: 10.12659/AJCR.909437
11. Clements R.H., Yellumahanthi K., Wesley M., Ballem N., Bland K.I. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency after laparoscopic gastric bypass. // *Am Surg*. – 2008. – V. 74(6). – P.469-474; discussion 474-5. PMID: 18556987.
12. Heber D., Greenway F.L., Kaplan L.M., Livingston E., Salvador J., et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – V.95(11). – P. 4823-43. DOI: 10.1210/jc.2009-2128

REFERENCES

1. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g2646. DOI: 10.1136/bmj.g2646
2. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(9):934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
3. Gasteyger C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1128-33. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1128
4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet2018153-70
5. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid*. 2013;23(4):414-9. DOI: 10.1089/thy.2011.0526
6. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787-95. DOI: 10.1056/NEJMoa043903
7. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47(4):181-95. DOI: 10.3109/10408363.2010.536429
8. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
9. Pirola I, Formenti AM, Gandossi E, Mittempergher F, Casella C, et al. Oral liquid L-thyroxine (L-t4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23(9):1493-6. DOI: 10.1007/s11695-013-1015-y
10. Obeidat KA, Saadeh NA, As'ad A, Bakkar S. Successful Management of Hypothyroidism in Gastric Outlet Obstruction Using Levothyroxine Rectal Enemas: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2018;19:903-905. DOI: 10.12659/AJCR.909437
11. Clements RH, Yellumahanthi K, Wesley M, Ballem N, Bland KI. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency after laparoscopic gastric bypass. *Am Surg*. 2008;74(6):469-474; discussion 474-5. PMID: 18556987.
12. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43. DOI: 10.1210/jc.2009-2128

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., проф., проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4874-7835; eLibrary SPIN: 3146-8337.

Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5838-4383; eLibrary SPIN: 8935-5325; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Буриков Максим Алексеевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением Ростовской клинической больницы Южного окружного медицинского центра ФМБА России, Ростов-на-Дону, Россия.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Получено / Received: 26.06.2021

Принято к печати / Accepted: 16.08.2021

Information about the authors

Natalia I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-4874-7835; eLibrary SPIN: 3146-8337.

Yuliya S. Degtyareva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5838-4383; eLibrary SPIN: 8935-5325; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

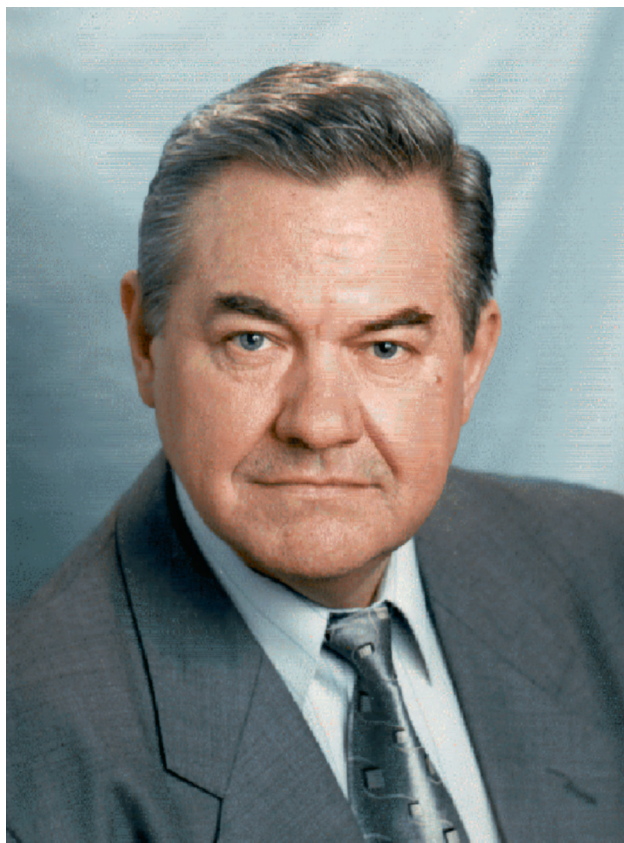
Maxim A. Burikov, Cand. Sci. (Med.), Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA), Southern District of Center of Medicine; Rostov-on-Don, Russia.

Author's contribution:

All authors made equal contributions to the study, manuscript preparation, editing, and revision of the final copy of the manuscript.

Памяти В.Н. Чернова – к 80-летию со дня рождения

А.И. Маслов, Л.Г. Филонов, И.Л. Филонов



В начале апреля 2021 г. исполнилось 80 лет со дня рождения профессора-хирурга, заведующего кафедрой общей хирургии РостГМУ Виктора Николаевича Чернова, ушедшего из жизни в 2014 г. (3.04.1941 – 5.06.2014). В 2010 г. он сказал: «Наследие наших предтеч должно находить развитие в нас и в наших учениках». Это явилось девизом всего его творческого пути.

Речь идёт о человеке, отмеченном почётными званиями и достигшем многого в науке: Заслуженном деятеле науки РФ, члене Президиума, академике АМТН, вице-президенте Ассоциации общих хирургов РФ, члене Международной и Европейской Ассоциации хирургов, члене Проблемной комиссии «Неотложная хирургия»

Научного Совета по хирургии при РАМН, председателе отделения медицинских наук Северо-Кавказского научного центра высшей школы ЮФУ, почётном работнике высшего профессионального образования, Отличнике здравоохранения, д.м.н., профессоре.

За этим почётным списком стоят годы постоянного, упорного развития хирургического мастерства, оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам и новаторский подход в научно-исследовательской работе, позволившие ему стать основателем «Ростовской научной школы общей и неотложной хирургии» (протокол №14 Ученого Совета РостГМУ от 23.12.2012 г.).

В разное время и по разным поводам академики В.П. Казначеев и В.К. Гостищев, профессора А.И. Ковалёв, В.М. Бенсман и др. давали высокую оценку научным исследованиям школы В.Н. Чернова в нескольких важных для практики направлениях, таких как гастроэнтерология, неотложная хирургия, абдоминальная инфекция в хирургии, даже в новой медицинской специальности – магнитофармакологии. Под руководством В.Н. Чернова защищено более 50-ти диссертаций, 8 из которых – докторские. В печати опубликовано более 500 научных работ, имеется более 40 патентов на изобретения. Недаром в Донском регионе профессора В.Н. Чернова воспринимали. Стоит отметить, что он за участие в научно-технических разработках для медицины и педагогики был удостоен бронзовой медали ВДНХ. Только в 2003 г. коллектив кафедры был удостоен трёх дипломов Лауреата Всероссийской выставки за учебные пособия, а в 2012 г. В.Н. Чернову была вручена престижная награда – Диплом качества и золотая медаль Европейской научно-промышленной палаты.

Разносторонний опыт в науке позволял В.Н. Чернову быть редактором нескольких научно-практических журналов и осуществлять научную оппоненцию на десятках защит диссертационных работ.

Не меньше, чем медицину Виктор Николаевич любил поэзию, живопись, музыку и был поклонником великих людей, цenia их изречения и афоризмы.

Высокие человеческие качества, светлый образ большого человека, хирурга, учителя, воспитателя, друга многих людей, радителя о здоровье конкретного человека и народа в целом остались в памяти и сердцах каждого, кто знал Виктора Николаевича Чернова.

100 лет Ростовскому отделению научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов

Е.В. Чаплыгина, О.А. Каплунова, А.В. Маркевич, М.Б. Кучиева, А.А. Созыкин

Представители Ростовской школы морфологов считают 15 сентября 1921 г. днём основания Ростовского отделения научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, ведь в этот день состоялось его первое заседание. Появление на базе кафедры нормальной анатомии Донского университета (в настоящее время – Ростовский государственный медицинский университет) научного общества анатомов, гистологов и антропологов стоит у научных истоков формирования Ростовского отделения научного меди-

цинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (НМОАГЭ). Ведущая роль в становлении научного общества анатомов, гистологов и антропологов принадлежит выпускнику Военно-медицинской академии, заведующему кафедрой нормальной анатомии Донского университета, д.м.н. и д.б.н., проф. Константину Захарьевичу Яцу-те, который возглавлял его с 1921 по 1951 гг. (рис. 1). В этот период в обществе состояли известные отечественные анатомы – В.П. Воробьев, П.И. Карузин, В.Н. Тонков, В.Н. Шевкуненко, Н.И. Ансеров, Н.И. Одноралов.

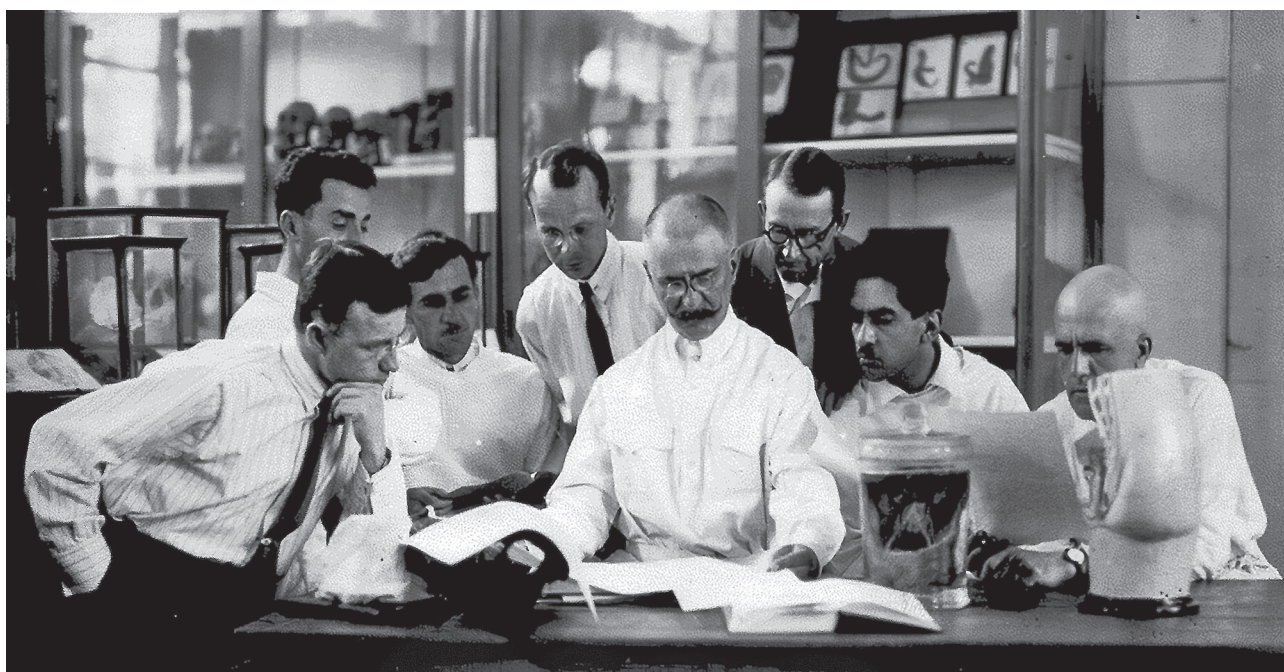


Рисунок 1. Проф. К.З. Яцута (в центре) и сотрудники кафедры нормальной анатомии обсуждают материалы общества (слева направо – С.С. Данилов, С.А. Роджаниян, П.А. Соколов, А.К. Лотошников, К.З. Яцута, К.Г. Рождественский, А.Р. Ханамиров, В.С. Попов), 1921 год.

В период с 1952 по 1981 гг. работу общества возглавил ученик К.З. Яцуты, Заслуженный деятель науки РСФСР, проф. Петр Андреевич Соколов. Под руководством П.А. Соколова были выполнены 17 докторских и 47 кандидатских диссертаций. Воспитанники Ростовского отделения общества анатомов, гистологов и эмбриологов, ученики П.А. Соколова, возглавляли анатомические кафедры во многих медицинских вузах: в Самарканде (1932 – 1935 гг.) и в Череповцах (1953 – 1970 гг.) – проф. Н.Г. Туркевич; в Кемерово (1966 – 1969 гг.) – доц. Т.Ф. Рыжков; в Виннице – проф. О.Ю. Роменский (1977 – 1990 гг.); кафедру анатомии и биомеханики в Институте физической культуры в Смоленске – выдающийся спортивный морфолог, автор метрической системы соматотипирования, д.м.н., проф. Ратмир Николаевич Дорохов

(1966 – 1982 гг.), кафедру биологии в Ростове-на-Дону – проф. Ю.К. Падалкин (1983 – 1986 гг.).

В Ростовском отделении Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов состояли выдающиеся отечественные гистологи, основатели ростовской научной гистологической школы, такие как проф. Константин Александрович Лавров (зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии с 1937 по 1962 гг.) и проф. Анастасия Александровна Колосова (зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии с 1962 по 1994 гг.). Работы представителей ростовской научной гистологической школы, выполненные в этот период, касались вопросов изучения реактивных и пластических свойств тканей. Под руководством проф. К.А. Лаврова было выполнено 7 докторских и 42 кандидатских диссертаций,

под руководством проф. А.А. Колосовой – 2 докторские и 19 кандидатских диссертаций.

С 1982 до 2011 гг. под руководством председателя Ростовского отделения общества, заслуженный деятель науки РФ, проф. Владимира Васильевича Соколова выполнены 4 докторских и 21 кандидатская диссертации, под руководством проф. Александра Васильевича Кондрашева – 2 докторские и 4 кандидатские диссертации. На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии под руководством проф. Петра Андреевича Хлопонина были выполнены 5 докторских и 12 кандидатских диссертаций.

С 2011 г. по настоящее время Ростовское отделение НМОАГЭ возглавляет зав. кафедрой нормальной анатомии, д.м.н., проф. Елена Викторовна Чаплыгина. В состав Ростовского отделения НМОАГЭ входят сотрудники кафедр нормальной анатомии (зав. кафедрой – проф. Е.В. Чаплыгина), гистологии, цитологии и эмбриологии (и.о. зав. кафедрой – доц. А.А. Созыкин), топографической анатомии и оперативной хирургии РостГМУ (зав. кафедрой – проф. Ю.В. Хоронько).

На кафедре нормальной анатомии выполняются четыре кандидатские диссертации, посвящённые изучению соматотипологических закономерностей анатомического строения различных органов с использованием современных методов прижизненной визуализации. Многолетний опыт позволил сотрудникам кафедры создать научную базу данных, отражающих диапазон анатомической изменчивости органов с учётом конституциональной принадлежности человека.

На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии выполняются две кандидатские диссертации, посвящённые изучению развития, строения и регенерации мышечной ткани.

На кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии выполняются две кандидатские диссертации, посвящённые изучению нарушений кровоснабжения органов и способов их хирургической коррекции. Результаты диссертационных работ регулярно заслушиваются на заседаниях Ростовского отделения НМОАГЭ, международных, Всероссийских и региональных конфе-

ренций морфологов и клиницистов.

За многие годы работы Ростовского отделения НМОАГЭ сформировалась авторитетная Ростовская научная морфологическая школа. И.о. зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, к.м.н., доц. Созыкин Александр Александрович на протяжении ряда лет является ответственным редактором межрегиональных научно-практических конференций «Морфологические особенности мышечного аппарата» и «Современные вопросы морфологии эндокринной системы». Заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, д.м.н., проф. Хоронько Юрий Владиленович является членом Российского Общества Хирургов, Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, членом Правления Ассоциации хирургов и травматологов-ортопедов г. Ростова-на-Дону, научным редактором журнала «Анналы хирургической гепатологии», автором восьми патентов РФ. Проф. Куцев Сергей Иванович в настоящее время заведует кафедрой молекулярной и клеточной генетики МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, является заместителем директора по научной работе «Медико-генетический научный центра» РАМН, заведующим лабораторией мутагенеза ФГБУ МГНЦ РАМН, главным внештатным специалистом МЗ РФ по медицинской генетике, членом-корреспондентом Российской академии наук. Будучи доцентом кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии РостГМУ, Сергей Иванович многие годы состоял в Ростовском отделении НМОАГЭ. Ученик В.В. Соколова д.м.н., проф. Александр Анатольевич Коробкеев заведует кафедрой анатомии в Ставропольском государственном медицинском университете.

100-летний юбилей Ростовское отделение НМОАГЭ встречает, имея высокопрофессиональный профессорско-преподавательский состав, включающий четырёх профессоров докторов медицинских наук, 17 доцентов и трёх ассистентов кандидатов медицинских наук.

Бережно сохраняя традиции Учителей, старшее поколение Ростовского отделения НМОАГЭ передаёт свои знания и опыт новому поколению морфологов.

Для заметок

[illegible]

Для заметок

[illegible]

Для заметок

[illegible]

Для заметок

[illegible]