



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 № 4/2021  
Vol.

**Научный медицинский журнал**

**Медицинский вестник Юга России**

**Учредитель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России**

**Издание выходит ежеквартально**

**Т. 12 № 4 2021  
(октябрь — декабрь)**

**Scientific medical journal**

**Medical Herald of the South of Russia**

**Founder — Rostov State Medical University**

**Publication Frequency: Quarterly**

**Vol. 12 № 4 2021  
(October — December)**

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, Рабочая пл., 25

Дата выхода в свет: 29.12.2021    Заказ №1093  
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. Шагохин Ю. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов 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. Шестопапов 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. Gorbljansky 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

## Акушерство и гинекология

- ▶ Э. В. Баширов, В. А. Крутова, И. И. Куценко  
БИОМАРКЕРЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РЕЦИДИВОВ МИОМАТОЗНОГО РОСТА ..... 6
- ▶ Е. В. Енькова, А. С. Фомина, В. В. Енькова, О. В. Хоперская  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ И СВОЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ  
ОКОЛОПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ: ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЁНКА ..... 12
- ▶ А. Д. Фабрикант, Т. Л. Боташева, А. Н. Рымашевский, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская, А. В. Хлопонина  
ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ПЛОДА В СТРУКТУРЕ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ..... 20

## Эндокринология

- ▶ Ф. В. Валеева, М. С. Медведева, К. Б. Хасанова, Т. С. Турцева, Т. С. Ыылмаз  
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ СОСТАВА ТЕЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА  
RS1801282 ГЕНА *PPARG* У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕРАПИИ  
РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ..... 27

## Внутренние болезни

- ▶ Н. К. Арутюнова, Л. В. Арасланова, В. А. Рябченко, Е. А. Писаренко, Е. И. Тер-Ананьянц  
СОСУДИСТЫЕ АНОМАЛИИ, ВИЗУАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ  
ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, — СЛУЧАЙНЫЕ НАХОДКИ ИЛИ НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ  
ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА? (ТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) ..... 34
- ▶ А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, Л. В. Сароянц, Е. А. Полунина  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ ..... 46

## Кардиология

- ▶ Н. А. Семенцова, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ..... 54
- ▶ Ю. Н. Сазонова  
МАНИФЕСТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА БРУГАДА НА ФОНЕ  
ТЕРАПИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ IC КЛАССА ЭТАЦИЗИНОМ ..... 62

## Педиатрия

- ▶ Г. А. Галкина, Л. С. Михайличенко, Д. И. Созаева, С. Б. Бережанская, А. А. Афонин  
АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ I ТИПА. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ, ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ..... 67

## Эпидемиология

- ▶ Д. Н. Никитин, С. К. Удовиченко, Е. В. Путинцева, Д. В. Викторов, А. В. Топорков  
ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ:  
ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ..... 74
- ▶ Е. Ю. Люкшина, В. В. Баташев, Е. В. Ковалев, Г. В. Карпушенко, В. В. Балахнова, Н. В. Панасюк, А. А. Алиева,  
В. В. Сидельников, М. М. Швагер, Н. В. Половинка, А. В. Полонский, Ф. В. Логвин, Н. Г. Тютюнькова, А. К. Носков  
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ПРИРОДНЫМИ ОЧАГАМИ  
ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБЩИХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ,  
НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ ..... 83

## Медицина труда

- ▶ А. С. Шастин, Т. М. Цепилова, В. Г. Газимова, О. Л. Малых, М. С. Гагарина  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬЮ  
В ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ..... 91

## Судебная медицина

- ▶ В. Н. Макарова, И. И. Кузнецов, С. С. Бачурин, И. А. Коломоец  
СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРАВМЫ БРЫЖЕЙКИ ТОНКОЙ КИШКИ  
И ЕЕ СОСУДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ДОПОЛНЕННЫЙ СЛУЧАЕМ ИЗ ЭКСПЕРТНОЙ ПРАКТИКИ) ..... 101

## Клиническая иммунология, аллергология

- ▶ Л. П. Сизякина, В. Я. Закурская, Н. А. Скрипкина, Е. А. Антонова, Д. В. Сизякин  
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДНЕТЯЖЁЛЫХ ФОРМ COVID-19  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ МАРКЕРА ТКАНЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ (ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ) ..... 108

---

# CONTENTS

---

## Obstetrics and gynecology

- ▶ E. V. Bashirov, V. A. Krutova, I. I. Kutsenko  
BIOMARKERS OF THE TYPE OF RECURRENT UTERINE MYOMA-ASSOCIATED GROWTH ..... 6
- ▶ E. V. Enkova, A. S. Fomina, V. V. Enkova, O. V. Khoperskaya  
PRETERM AND TERM RUPTURE OF THE AMNIOTIC SAC IN THE THIRD TRIMESTER:  
OUTCOMES FOR MOTHER AND CHILD ..... 12
- ▶ A. D. Fabrikant, T. L. Botashva, A. N. Rymashevsky, Yu. A. Petrov, N. V. Palieva, L. V. Kaushanskaya, A. V. Khloponina  
THE FETUS GENDER VALUE IN THE STRUCTURE OF OBSTETRIC PATHOLOGY  
IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS. .... 20

## Endocrinology

- ▶ F. V. Valeeva, M. S. Medvedeva, K. B. Khasanova, T. S. Turtseva, T. S. Yilmaz  
CHANGES IN BODY COMPOSITION DEPENDING ON THE RS1801282 *PPARG* POLYMORPHISM IN PATIENTS  
WITH DIFFERENT VARIANTS OF TREATMENT OF EARLY CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS ..... 27

## Internal diseases

- ▶ N. K. Arutiunova, L. V. Araslanova, V. A. Riabchenko, E. A. Pisarenko, E. I. Ter-Ananiants  
VASCULAR ABNORMALITIES VISUALIZED BY MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE ABDOMEN:  
ACCIDENTAL FINDINGS OR IMMEDIATE CAUSES OF PAIN SYNDROME? (TOPIC REVIEW) ..... 34
- ▶ A. V. Naumov, T. V. Prokofieva, O. S. Polunina, L. V. Saroyants, E. A. Polunina  
CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF APOPTOSIS MARKERS IN MYOCARDIAL INFARCTION  
IN THE SETTING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ..... 46

## Cardiology

- ▶ N. A. Sementsova, A. I. Chesnikova, V. P. Terentyev  
COMPARISON OF THE MAIN PARAMETERS OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING  
IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE ARTERIES  
OF THE LOWER EXTREMITIES ..... 54
- ▶ Yu. N. Sazonova  
MANIFESTATION OF ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNS OF THE BRUGADA SYNDROME  
IN THE SETTING OF THERAPY WITH CLASSIC ANTIARRHYTHMIC DRUG ETHACIZINE. .... 62

## Paediatrics

- ▶ G. A. Galkina, L. S. Mikhailichenko, D. I. Sozaeva, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin  
AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1. FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS,  
DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND METHODS OF CORRECTION. .... 67

## Epidemiology

- ▶ D. N. Nikitin, S. K. Udovichenko, E. V. Putintseva, D. V. Viktorov, A. V. Toporkov  
WEST NILE FEVER IN VOLGOGRAD OBLAST:  
FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS'S MANIFESTATIONS AT THE PRESENT STAGE ..... 74
- ▶ E. Y. Lukshina, V. V. Batashev, E. V. Kovalev, G. V. Karpushchenko, V. V. Balakhnova, N. V. Panasyuk, A. A. Alieva,  
V. V. Sidelnikov, M. M. Schwager, N. V. Polovinka, A. V. Polonsky, F. V. Logvin, N. G. Tutunkova, A. K. Noskov  
RESULTS OF EPIZOOTIC MONITORING OF NATURAL FOCI OF PARTICULARLY DANGEROUS INFECTIONS  
COMMON TO HUMANS AND ANIMALS IN ROSTOV OBLAST ..... 83

## Occupational medicine

- ▶ A. S. Shastin, T. M. Tsepilova, V. G. Gazimova, O. L. Malykh, M. S. Gagarina  
MORBIDITY WITH TEMPORARY INCAPACITY FOR WORK  
IN THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA. SELECTED INDICATORS. .... 91

## Forensic medicine

- ▶ V. N. Makarova, I. I. Kuznetsov, S. S. Bachurin, I. A. Kolomoets  
FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF AN ISOLATED INJURY OF THE SMALL BOWEL MESENTERY  
AND ITS VESSELS (LITERATURE REVIEW EXTENDED WITH EXPERT CASE REPORT) ..... 101

## Clinical immunology, allergology

- ▶ L. P. Sizyakina, V. Ya. Zakurskaya, N. A. Skripkina, E. A. Antonova, D. B. Sizyakin  
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MODERATE-TO-SEVERE FORMS OF COVID-19  
AT DIFFERENT LEVELS OF THE TISSUE DAMAGE MARKER (LACTATE DEHYDROGENASE). .... 108

Оригинальная статья

УДК: 618.14-006.36-089.844-07

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-6-11>

## Биомаркеры патогенетических вариантов рецидивов миоматозного роста

Э. В. Баширов, В. А. Крутова, И. И. Куценко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Эдуард Владимирович Баширов, [edikbashirov@rambler.ru](mailto:edikbashirov@rambler.ru)

**Аннотация.** Цель: оценить информативность биомаркеров — микробиологических и молекулярно-биологических, иммунологических, характерных для различных вариантов рецидивов миоматозного роста. **Материалы и методы:** обследовано 70 женщин репродуктивного возраста с рецидивами миомы матки и её сочетанием с аденомиозом после органосохраняющего лечения в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Методы — микробиологическое исследование, сонография, доплерометрия, гистология, иммуногистохимия, морфометрия. **Результаты:** доказана обусловленность рецидивов вариантов миоматозного роста молекулярно-биологическими характеристиками опухолей, наличием инфицированности и особенностями кровоснабжения. Установлено, что женщины с рецидивами миоматозного роста по «ложному» типу отличались высоким инфекционным индексом (наличием репродуктивных потерь, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза), значительной бактериальной обсеменённостью локусов генитального тракта. Определены особенности кровоснабжения при истинном и «ложном» типах рецидивов миоматозного роста на основании данных доплерометрии, соотносимые с особенностями морфометрии сосудов опухолей. Анализ различных патоморфологических вариантов миомы матки и их соотношение с тем или иным типом кровоснабжения опухоли выявил корреляцию форм с повышенной тенденцией к пролиферации опухоли на молекулярно-клеточном уровне (умеренной, повышенной) экспрессии рецепторов к стероидным гормонам совместно с Ki-67, увеличение ширины сосудистого сечения с доминирующими показателями индексов васкуляризации и васкуляризации-поточного. **Выводы:** комплексное обследование женщин с гиперпластическими процессами матки определяет возможность прогнозирования патогенетически отличных вариантов рецидивов миоматозного роста, адекватного выбора технологий лечения и реабилитационного курса.

**Ключевые слова:** миома матки, аденомиоз, истинный и «ложный» типы миоматозного роста, иммуногистохимия, доплерометрия

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Баширов Э. В., Крутова В. А., Куценко И. И. Биомаркеры патогенетических вариантов рецидивов миоматозного роста. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4): 6-11. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-6-11.

## Biomarkers of the type of recurrent uterine myoma-associated growth

E. V. Bashirov, V. A. Krutova, I. I. Kutsenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Eduard V. Bashirov, [edikbashirov@rambler.ru](mailto:edikbashirov@rambler.ru).

**Abstract. Objective:** To assess the diagnostic value of biomarkers: microbiological, molecular and biological, immunological biomarkers, characteristic of various types of recurrent myoma-associated growth. **Materials and Methods:** Seventy women of reproductive age with recurrent uterine myoma and its combination with adenomyosis after conservative treatment in the Clinic of Kuban State Medical University were examined. Methods: microbiological examination, sonography, Doppler sonography, histology, immunohistochemistry, morphometry. **Results:** The type of recurrent myoma-associated growth was proved to be dependent on molecular and biological characteristics of tumors, the presence of infection and blood perfusion. It was indicated that women with recurrence of myoma-associated growth of a “false” type were characterized by high rates of infections (the presence of reproductive losses, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs) and significant bacterial contamination of the genital tract biotopes. Blood perfusion features were identified for true and “false” types of recurrent myoma-associated growth based on Doppler sonography data, which were consistent with features of tumor vessel morphometry. Analysis of uterine myoma histological types and their vascularization features showed correlation of forms with a high proliferative potential of a tumor on a molecular and cellular level to moderate and high expression of steroid hormone receptors in combination with Ki-67, a significant diameter of the lumen of the vessels with the highest VI and VFI values. **Conclusions:** A comprehensive study of women with uterine hyperplasia determines the possibility of prediction of pathogenetic variants of recurrent myoma-associated tissue growth and adequate choice of treatment options and rehabilitation course.

**Keywords:** uterine myoma, adenomyosis, true and “false” types of myoma-associated tissue growth, immunohistochemistry, Doppler sonography

© Баширов Э. В., Крутова В. А., Куценко И. И., 2021

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Bashirov E. V., Krutova V. A., Kutsenko I. I. Biomarkers of the type of recurrent uterine myoma-associated growth. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4): 6-11. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-6-11.

### Введение

Высокая частота рецидивов миомы матки (ММ) и её сочетания с аденомиозом делает актуальным вопрос уточнения закономерностей их развития с фокусом на факторы, стимулирующие рост клеток слизистой оболочки тела матки и миометрия, генетической детерминированности заболеваний<sup>1</sup> [1,2]. Несмотря на общепризнанные механизмы молекулярно-клеточного роста миомы матки и её сочетания с аденомиозом, разрозненность данных и спорность отдельных фактов не позволяет структурировать их с целью определения тактики ведения контингента до и после различных технологий лечения. Данные о типах роста узлов упоминались в литературе с позиций гистологических особенностей опухолей — пролиферации миогенных элементов, определяющих эффективность гормональной терапии при истинном варианте; увеличение размеров за счет нарушения питания узла, отека, дегенеративных изменений — «ложном»<sup>2</sup> [1]. Представляется значимым расширение представлений о генезе рецидивов вариантов миоматозного роста на основании многоаспектного изучения молекулярно-биологических особенностей опухоли и различных типов васкуляризации узлов, уточнения особенностей микробиоты отделов генитального тракта, анамнестических факторов инфекционно-воспалительного генеза.

**Цель исследования** — оценить информативность биомаркеров — микробиологических и молекулярно-биологических, иммунологических, характерных для различных вариантов рецидивов миоматозного роста.

### Материалы и методы

Обследовано 70 женщин репродуктивного возраста с рецидивами ММ и её сочетанием с аденомиозом после органосохраняющего лечения в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Пациентки, включённые в исследование, проспективно разбиты на группы на основании результатов клинических и инструментальных методов, составивших диагностический комплекс для постановки ММ и её сочетания с аденомиозом.

Контингент женщин в зависимости от типа рецидивов миоматозного роста стратифицирован по следующим группам: «ложный» рост узлов (n=32) и истинный (n=38). Возраст женщин в группах сравнения находился в диапазоне от 22 до 45 лет, средний возраст составил 36,2±5,2 года.

Критерии включения в исследование — миоматозные узлы всех типов диаметром от двух до десяти сантиметров, а также их сочетание с аденомиозом, отрицание медикаментозной подготовки (гормонотерапии)

к хирургическому лечению на протяжении не менее 3 месяцев до вмешательства, информированное согласие на участие.

Программа исследований предусматривала сонографию органов малого таза, гистероскопию, патоморфологическое изучение полученных препаратов, а именно слизистой оболочки тела матки, энуклеированных узлов миомы и иссечённых участков аденомиоза. Комплекс изучения микробиоты включал урогенитальный мазок, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, эндометрия. Экспрессия рецепторов к эстрогенам (clon SP-1), прогестерону (clon SP-2), белку Ki-67 (clon SP-6), виментину (clon SP20), коллагену IV типа (Spring BioScience, США) в опухолевых узлах изучалась с применением разведенных, готовых к использованию моноклональных антител. Выделяли следующие варианты экспрессии: отсутствие, слабую, умеренную, выраженную, с показателями до десяти, до ста, до двухсот, до трёхсот баллов соответственно.

При проведении морфометрии использовалось модульное программное обеспечение Zen 2012 (blue edition). Для анализа системы кровоснабжения иссечённых препаратов изучались площадь и ширина сосудистого сечения, толщина стенки. Результаты расчётов объединялись в системных таблицах и обрабатывались с использованием программ расчётов.

При 3D-доплерометрии в опухолях матки оценивали индексы васкуляризации (VI), кровотока (FI) и васкуляризационно-поточного индекса (VFI).

При выборе варианта хирургического лечения (традиционное чревосечение, эндоскопия, эмболизация маточных артерий) подходили персонализировано, руководствуясь как объективными, так и субъективными факторами.

Статистический анализ проведён с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Материалы исследования подвергли статистической обработке с использованием методов параметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Ранее материалы, включённые в данное исследование, были использованы и отражены в диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Дифференцированный выбор органосохраняющих технологий оперативного лечения миомы матки и её сочетания с аденомиозом».

### Результаты

С целью выявления и систематизации предвестников развития гиперпластических процессов матки (ГПМ), а в последующем и рецидивирования миоматозного роста, и углубления понимания о возможных вариантах последнего, а именно истинном пролиферативном или

<sup>1</sup> Краснова И. А., Аксенова В. Б., Краснова А. С. Место ультразвукового исследования у пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(4S):93b. eLIBRARY ID: 25611446

<sup>2</sup> Тихомиров А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. *Монография*. М.; 2013.

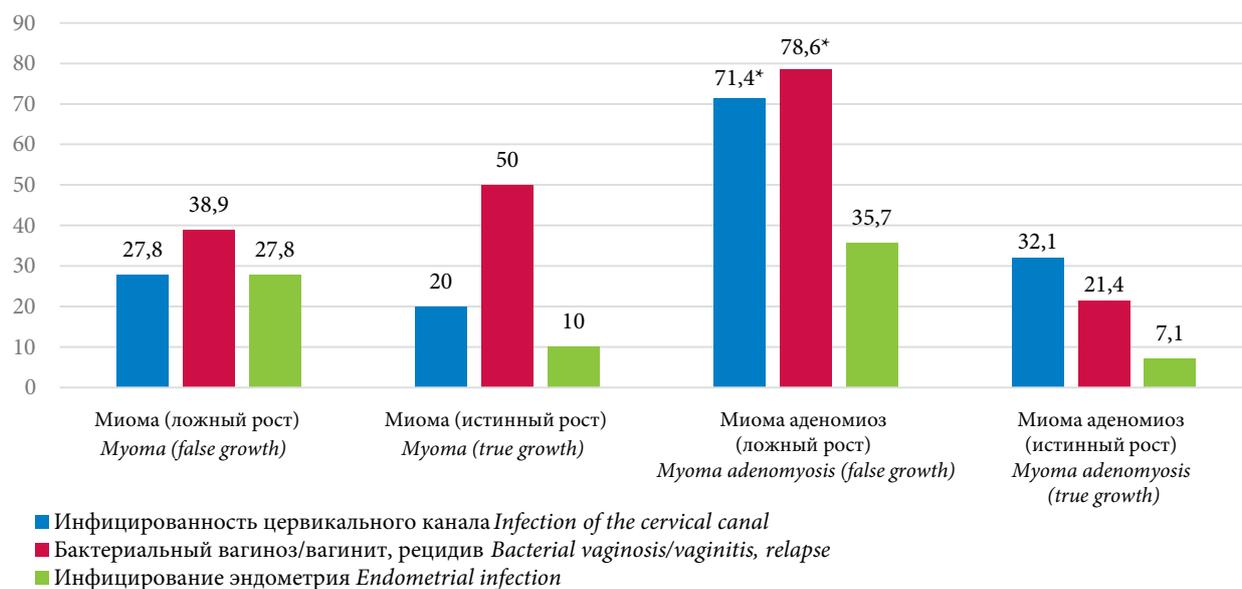


Рисунок 1. Инфицированность локусов половой сферы при рецидивах миоматозного роста — «ложном» и истинном.

*Figure 1. Infection of biotopes of the genital tract with recurrent myomatous growth — «false» and true.*

Примечание: \*( $p < 0,05$ ) — различия показателей статистически значимы (от группы с ММ).

Note: \*( $p < 0,05$ ) — the differences in indicators are statistically significant (from the group with UM).

ложном инфекционно-ассоциированном, проводили тщательное изучение гинекологического анамнеза в исследуемых группах. Акценты были поставлены на репродуктивные потери и внутриматочные манипуляции, а также на инфекционно-воспалительные предикторы рецидивов.

У пациенток с ложным фенотипом миомы матки неудовлетворительные репродуктивные исходы встречались в два раза чаще при сочетании миомы с аденомиозом (78,6% против 33,3%,  $p < 0,05$ ). Со схожей ситуацией столкнулись и в отношении вмешательств в полость матки (81,7% против 43,2% в среднем на всю выборку с ГПМ,  $p < 0,05$ ).

Гинекологическая история женщин с «ложным» вариантом миомы отмечена более высокой частотой хронических воспалительных процессов органов малого таза (в два раза больше, чем с истинным типом): при ММ с аденомиозом — в полтора раза чаще, чем с изолированной опухолью (64,3% против 44,4%), однако без статистически значимых отличий. При структурировании данных по патологическим процессам шейки матки получены схожие результаты — практически вдвое чаще в ситуации с «ложным» ростом миомы (62,7% против 34,6%). Также в выборке пациенток с фенотипически «ложным» вариантом роста превалировал хронический эндометрит, а именно при сочетании ММ с аденомиозом (50,0% против 10,7%,  $p < 0,05$ ).

Выявление микробов и их ассоциаций в миоматозных узлах при культуральном исследовании и ПЦР-диагностике имело место при высоком индексе инфицированности отделов генитального тракта.

Процент поражения инфектом канала шейки матки в группе с ММ составил 23,9%, а в случае сочетании с аденомиозом частота инфицированности преобладала при «ложном» росте узла (71,4% против 32,1%,  $p < 0,05$ ) (рис. 1). Частота встречаемости бактериальных вагинозов и вагинитов при сочетанных ГПМ в четыре раза

(78,6%) превышала таковую при рецидивах с фенотипически истинным миоматозным ростом.

Инфицирование эндометрия выявляла у трети женщин с рецидивами ММ по типу «ложного» роста узлов при сочетании с аденомиозом, 84,4% — при изолированной опухоли.

Определена возможность прогнозирования гистотипов опухолевого роста на основании уточнения особенностей кровоснабжения миоматозных и аденомиозных узлов. При анализе результатов трехмерной сонографии с доплером за истинный фенотип роста выступал высокоскоростной кровоток в узловых образованиях, в пользу фенотипически ложного роста свидетельствовали снижение показателей VI и VFI на фоне отека с периферическим типом кровоснабжения<sup>3</sup> (рис. 2, стр. 9).

### Обсуждение

Констатация очагов хронического воспаления в локусах генитального тракта позволяет предположить его триггерную роль в генезе рецидивов миоматозного «ложного» роста, что согласуется с утверждениями отдельных авторов [3].

Подобные наблюдения указывают на значимую роль инфектов в процессах дифференцировки и апоптоза тканей матки, срыв иммунно-эндокринного гомеостаза на локальном уровне, особенно на фоне рецидивизирующих дисбиозов генитального тракта. Изменения влагалищной флоры с развитием вагинитов и дисбиозов на фоне хронических воспалительных процессов гениталий подтверждают исследования других авторов со значимой ролью *U. Urealyticum* (91,0%) в моноварианте или

<sup>3</sup> Краснова И. А., Аксенова В. Б., Краснова А. С. Место ультразвукового исследования у пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(4S):93b. eLIBRARY ID: 25611446

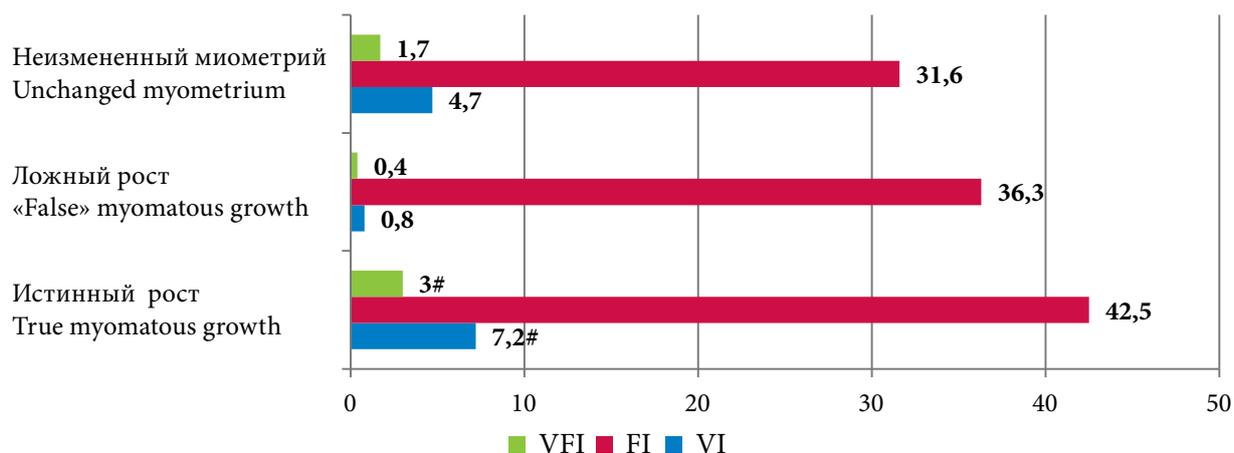


Рисунок 2. Динамика трехмерной сонографии с доплером в зависимости от фенотипа узлов — истинного или «ложного»  
Figure 2. Features of 3D-power Doppler ultrasonography depending on the genesis of nodes — true or «false»

Примечание: #( $p < 0,05$ ) — различия показателей статистически значимы (от всех групп).

Note: #( $p < 0.05$ ) — differences in indicators are statistically significant (from all groups).

в сочетаниях с хламидиями, вирусами и некоторыми представителями условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах выявляемой в различных локусах генитального тракта и миоматозных узлах.

Среди патоморфологических характеристик, присутствующих фенотипически-ложному типу роста миомы, можно выделить дистрофические и некротические изменения, клеточную лимфоцитарную инфильтрацию с явлениями деструкции, гидропическую дегенерацию и гиалиноз. Данные гистологические изменения укладываются в версию о воздействии инфекционного провоцирующего фактора с избыточным синтезом клетками миометрия внеклеточного матрикса [4].

Гистологическое описание опухоли с избыточной митотической активностью и преимущественно клеточным типом строения соответствовало фенотипически-

истинному росту. Из клинических проявлений, свойственных данной группе, можно выделить меноррагии, анемизирующие женщин и снижающие качество жизни. Зачастую симптоматика объяснялась быстрым ростом доминантного узла, сочетанием с гиперпластическими процессами слизистой оболочки. Заключение об избыточной пролиферативной активности тканей формируются на фактах о генетической детерминации механизмов локального стероидогенеза более, чем у трети женщин [5, 6]. Подобные наблюдения соответствуют характеристикам группы — выявление крупных миоматозных узлов в раннем репродуктивном возрасте, их сочетание с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и молочных желез.

Результаты изучения особенностей кровоснабжения миоматозных и аденомиозных узлов указывают

Таблица 1 / Table 1

Молекулярно-биологические характеристики миоматозных узлов различного генеза  
Molecular biological characteristics of myomatous nodes of various origins

Группы Groups		N	Экспрессия рецепторов к прогестерону (выраженная) Expression of progesterone receptors (pronounced)	Экспрессия рецепторов к эстрогенам (выраженная) Expression of estrogen receptors (pronounced)	Диаметр сосудов Diameter of vessels	Уровень Ki-67 высокий (6–10%) Ki-67 level is high (6–10%)	
Миома матки Uterine myoma	«Ложный» рост узла «False» myomatous growth	N	18	4	3	4587	0
		%		22,2	16,7		
	Истинный рост узла True myomatous growth	N	10	7 $\infty$	5	6287 $\infty$	6,3 $\infty$
		%		70,0	50,0		
Миома матки в сочетании с аденомиозом Uterine myoma with adenomyosis	«Ложный» рост узла «False» myomatous growth	N	14	4	5	4390	0,3
		%		28,6	35,7		
	Истинный рост узла True myomatous growth	N	28	21 $\infty$	13	8049 $\infty$	7,3 $\infty$
		%		75,0	46,4		

Примечание:  $\infty$  ( $p < 0,05$ ) — различия показателей статистически значимы (внутригрупповые).

Note:  $\infty$  ( $p < 0.05$ ) — differences in indicators are statistically significant (intragroup).

на высокую чувствительность 3D-исследования в оценке сосудистой сети опухоли [7] и прогнозировании рецидивов ГПМ. Подобные наблюдения обусловленности значений трехмерной энергетической доплерографии морфоструктурой и характеристиками миоматозного роста приведены в исследованиях других авторов [8, 9].

Мультифакториальность (уровень экспрессии к эстрогену и прогестерону, тип кровоснабжения, уровень пролиферативного индекса) генеза истинного рецидивирования миоматозного роста показана при структурировании иммуногистохимических показателей узлов (табл. 1 на стр. 9).

Повышенные значения экспрессии стероидных рецепторов, несколько ярче выраженные при сочетании миомы с аденомиозом, характеризовали пролиферативный эффект при истинном рецидивировании. Данный факт совпадает с мнением об увеличении площади поврежденных зон роста с нарушением стромально-мезенхимальных контактов [10].

Так, повышенный уровень индекса пролиферации Ki-67 указывал на рецидивы миомы матки, чаще при множественной опухоли и быстром росте доминантного нодуса, комбинированном поражении с аденомиозом, при повышенной экспрессии рецепторов стероидных гормонов, чувствительности к виментину и коллагену [1].

Морфометрическое определение показателей сосудистого сечения (как с наружной оболочкой, так и без неё) косвенно указывало на уровень кровоснабжения локусов гиперпролиферации миометрия, ярче выраженной у пациенток с рецидивами ГПМ. Пониженная степень васкуляризации была свойственна простым типам лейомиомы со зрелой стромой и очагами гиалиноза. Большая площадь сосудистого русла (2024 против 1654,  $\mu\text{m}^2$ ) за счёт диаметра сосудов (37,8 против 25,3,  $\mu\text{m}$ ) указывала на активность процесса формирования сосудистой сетки и соответствовала фенотипически истинному росту, что подтверждало вероятность рецидивов ММ, особенно сочетанных форм, в условиях высокой клеточной активности и избыточного метаболизма, доказанной роли локальной гиперэстрогении в эндометриоидных гетеротопиях [2].

#### Заключение

Многоаспектное предоперационное обследование пациенток с гиперпластическими процессами матки путём изучения комбинации маркеров и анамнестических факторов риска позволяет смоделировать различные фенотипы рецидивирования миоматозного роста и подобрать адекватную технологию лечения и курс реабилитации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Клинико-морфологические параллели и молекулярные механизмы стромально-паренхиматозных взаимоотношений при миоме матки. *Молекулярная медицина*. 2009;(1):9–15. eLIBRARY ID: 12111184
2. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3):386-402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052.
3. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril*. 2016; 9(4):424-35. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599.
4. Сосин С.А., Зазерская И.Е. Эмболизация маточных артерий как метод лечения лейомиомы матки. Эффективность и безопасность. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2011;(6):20–22. eLIBRARY ID: 17800207
5. Styer AK, Rueda BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34:3-12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018.
6. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(1):2-24. DOI: 10.1097/GRE.0000000000000164.
7. Наумова Н.В., Болдовская Е.А., Макухина В.В., Крутова В.А. Интраоперационная ультразвуковая навигация при хирургическом лечении миом матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1):30-33. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-30-33.
8. Буянова С.Н., Титченко Л.И., Карева Е.Н., Гаспарян И.Д., Титченко И.Р., Чечнева М.А. Клиническое значение оценки показателей внутриопухолевого кровотока в диагностике эстроген- и прогестеронзависимой миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006; 6(3):42–45. eLIBRARY ID: 9247532

#### REFERENCES

1. Sidorova I.S., Kogan Ye.A., Unanyan A.L. Clinical and morphological parallels and molecular mechanisms of stromal-parenchymal relationships in uterine myoma. *Molecular medicine*. 2009;(1):9–15. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12111184
2. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(3):386-402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052.
3. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril*. 2016; 9(4):424-35. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599.
4. Sosin S.A., Zazerskaya I.E. Uterine artery embolization for treatment of uterine leiomyoma. Effectiveness and safety concerns. *The Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2011;(6):20–22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17800207
5. Styer AK, Rueda BR. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34:3-12. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.018.
6. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59(1):2-24. DOI: 10.1097/GRE.0000000000000164.
7. Naumova N.V., Boldovskaya E.A., Makukhina V.V., Krutova V.A. Intraoperative ultrasound navigation in surgical treatment of uterine myomas. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(1):30-33. (In Russ.) DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-30-33/
8. Buyanova S.N., Titchenko L.I., Kareva E.N., Gasparyan N.D., Titchenko L.P., Chechneva M.A. The clinical value of estimation of intratumor blood flow values in the diagnosis of estrogen- and progesterone-dependent uterine myoma. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2006; 6(3):42–45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9247532

9. Буянова С. Н., Мгелишвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 8(6):45–51. eLIBRARY ID: 13333253
10. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013:173184. DOI: 10.1155/2013/173184.
9. Buianova S. N., Mgelishvili M. V., Petrakova S. A. Current views of the etiology, pathogenesis, and morphogenesis of uterine myoma. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2008; 8(6):45–51. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13333253
10. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013:173184. DOI: 10.1155/2013/173184.

#### Информация об авторах

**Баширов Эдуард Владимирович**, д. м. н., доцент, врач отделения гинекологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, edikbashirov@rambler.ru

**Крутова Виктория Александровна**, д. м. н., профессор, главный врач, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, klinika@bagk-med.ru

**Куценко Ирина Игоревна**, д. м. н., профессор, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, corpus@ksma.ru

#### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в работу.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Eduard V. Bashirov**, Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, edikbashirov@rambler.ru

**Viktoria A. Krutova**, Dr. Sci. (Med.), head physician, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, klinika@bagk-med.ru

**Irina I. Kutsenko**, Dr. Sci. (Med.), department of obstetrics, gynecology and perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, corpus@ksma.ru.

#### Author's contribution

All authors contributed equally to the work.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 26.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021

Оригинальная статья

УДК: 618.396

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-12-19>

## Преждевременный и своевременный разрыв околоплодного пузыря в третьем триместре: исходы для матери и ребёнка

Е. В. Енькова, А. С. Фомина, В. В. Енькова, О. В. Хоперская

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Контактное лицо: Елена Владимировна Енькова, [enkova@bk.ru](mailto:enkova@bk.ru)

**Аннотация.** Цель: оценка характеристик рожениц и исходов беременности на различном гестационном сроке у пациентов с преждевременным родовым разрывом плодных оболочек (ПДРПО) и преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) в третьем триместре беременности. **Материалы и методы:** в исследование были включены беременные в третьем триместре, в сроке гестации 28–41,6 недель беременности, разделённые на группы ПРПО и ПДРПО: 173 (80,8%) беременные с ПРПО и 41 (19,2%) беременная с ПДРПО. Результаты: ПДРПО связан со значительно более низким гестационным возрастом, у пациентов этой группы выявлен более высокий уровень С-реактивного белка и температуры тела при поступлении в родильный дом ( $p < 0,05$ ). Тазовое предлежание и предыдущее кесарево сечение в анамнезе были связаны с возникновением ПДРПО в сравнении с группой ПРПО ( $p < 0,05$ ). В группе ПДРПО отмечен значительно более длительный безводный период в сравнении с группой ПРПО, в которой безводный период увеличивался с меньшим гестационным возрастом (28–31,6 недель). Значительно более высокий уровень поступления в отделение интенсивной терапии новорождённых (ОРИТ) отмечался в группе ПДРПО в сравнении с группой ПРПО, а также при гестационном возрасте 28–31,6 недель был выявлен более значительный показатель поступления в ОРИТ в сравнении с гестационным возрастом 32–36,6 недель ( $p < 0,05$ ). **Выводы:** на основе выявленных данных дополнены рекомендации к диагностике преждевременных родов и ПДРПО.

**Ключевые слова:** преждевременные и срочные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, безводный период, факторы риска.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Енькова Е. В., Фомина А. С., Енькова В. В., Хоперская О. В. Преждевременный и своевременный разрыв околоплодного пузыря в третьем триместре: исходы для матери и ребёнка. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):12-19. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-12-19.

## Preterm and term rupture of the amniotic sac in the third trimester: outcomes for mother and child

E. V. Enkova, A. S. Fomina, V. V. Enkova, O. V. Khoperskaya

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Corresponding author: Eduard V. Bashirov, [edikbashirov@rambler.ru](mailto:edikbashirov@rambler.ru)

**Abstract. Objective:** To evaluate the characteristics of women in labor and pregnancy outcomes at different gestational periods with preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) and preterm rupture of membranes (PROM) in the third trimester of pregnancy. **Materials and Methods:** The study included pregnant women in the third trimester, at the gestation period of 28-41.6 weeks of pregnancy, divided into groups of PROM and PPRM: 173 (80.8%) and 41 (19.2%) pregnant women, respectively. **Results:** It was found that PPRM is associated with a significantly lower gestational age, higher levels of C-reactive protein, and higher body temperature upon admission to the maternity hospital ( $P < 0.05$ ). Breech presentation and history of cesarean section were significantly associated with PPRM ( $P < 0.05$ ), rather than PROM. The PPRM group had a significantly longer latency period compared to the PROM group, in which the latency period increased with a lower gestational age (28–31.6 weeks). A significantly higher rate of admission to the neonatal intensive care unit (NICU) was observed in the PPRM group compared to the PROM group. Also, at the gestational age of 28-31.6 weeks, a significantly higher rate of admission to the NICU was revealed compared to the gestational age of 32-36.6 weeks ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The purpose of this retrospective study was to evaluate the characteristics of women in labor and pregnancy outcomes at different gestational periods with PPRM and PROM in the third trimester of pregnancy.

**Keywords:** preterm and urgent childbirth, preterm rupture of membranes, latency period, risk factors.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Enkova E. V., Fomina A. S., Enkova V. V., Khoperskaya O. V. Preterm and term rupture of the amniotic sac in the third trimester: outcomes for mother and child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):12-19. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-12-19.

### Введение

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) по-прежнему не теряет своей актуальности в современном акушерстве. Несмотря на объём накопленных знаний о причинах ПРПО, до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группах риска данного осложнения беременности. Преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) называется спонтанный разрыв плодного пузыря до начала регулярных схваток. Роды, осложнённые преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности, составляют, по разным данным, от 8,2% до 19,6%, при преждевременных родах (до 37 недель гестации) — от 5 до 35%, не имея тенденции к снижению. Следует также отметить, что ПРПО имеет тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20–32% [1, 2].

В большинстве случаев ПРПО происходит в преддверии родов, однако, когда разрыв околоплодных оболочек происходит до 37-й недели беременности, то это называют преждевременным дородовым разрывом плодных оболочек (ПДРПО). ПДРПО является одной из клинических форм преждевременных родов, которая встречается в ~3% беременностей, приводящей к одной трети преждевременных родов, неонатальной смертности и заболеваемости [3]. Преждевременные роды можно подразделить в соответствии с гестационным возрастом: около 5% преждевременных родов происходят в сроке менее 28 недель (очень ранние преждевременные роды), ~15% — в сроке 28–34 недели (ранние преждевременные роды), ~20% — в сроке 34–36,6 недели (преждевременные роды)<sup>1</sup>.

Факторы, связанные с ПДРПО, включают более низкий социально-экономический статус, предшествующие преждевременные роды, предыдущий ПРПО, заболевания, передающиеся половым путем, вагинальное кровотечение, нарушения соединительной ткани, курение и перерастяжение матки. Однако имеются случаи, когда причины ПРПО неясны. Клиническое значение и лечение ПДРПО всё ещё остаются спорными. Несмотря на то, что ПРПО связаны с более низким показателем осложнений, ПДРПО может приводить к значительной неонатальной и материнской заболеваемости [4, 5].

### Материалы и методы

Первый общий анализ крови (ОАК) и уровень С-реактивного белка (СРБ) регистрировались, когда беременные женщины поступали в родильный дом. Диагноз ПРПО и ПДРПО был основан на анамнезе, объективном осмотре и лабораторных исследованиях беременных. Гестационный возраст определялся с даты последней менструации или УЗИ в сроке до 12 недель беременности. Беременные жаловались на внезапное появление обильных водянистых выделений из половых путей с продолжающимся подтеканием. Обследование включало влагалищный осмотр в зеркалах на предмет скопления жидкости во влагалище, положительный Амниотест (AmnioTest).

<sup>1</sup> Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(3):e80-e97. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003700. PMID: 32080050.

Достоверность полученных результатов достигнута за счёт статистической обработки данных стандартными параметрическими и непараметрическими процедурами пакетов STATISTICA (version 10, StatSoft, Лиц. ВХХR310F964808FA-V) и Excel, пороговый уровень значимости принимали равным 0,05.

### Результаты

Характеристики беременных в группах ПРПО и ПДРПО были сопоставимы по возрасту, количеству родов, времени с момента последних родов, АД и индексу массы тела ( $p > 0,05$ ) (таблицы 1, 2).

Между двумя группами были существенные различия в сроках беременности, когда произошел разрыв плодного пузыря ( $39 \pm 1,5$  недели против  $34,3 \pm 2,0$  недель,  $p < 0,05$ ), количества беременностей ( $1,92 \pm 1,16$  против  $2,18 \pm 1,34$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $6,43 \pm 5,63$  против  $7,76 \pm 6,59$  мг/л,  $p < 0,05$ ) и температуры тела при поступлении ( $36,67 \pm 0,31$  против  $36,76 \pm 0,34$ ,  $p < 0,05$ ). Что касается сопутствующих заболеваний у рожениц, то не было значительных различий между пациентами с гипертоническими расстройствами, гестационным сахарным диабетом, предлежанием плаценты, ЗРП, ФПН ( $p > 0,05$ ). Частота пациентов с кесаревым сечением в анамнезе и пациентов с тазовым предлежанием была значительно выше в группе ПДРПО по сравнению с группой ПРПО (14,6% против 4,7% и 9,5% против 1,9%,  $p < 0,05$ ).

Анализ группы ПДРПО (табл. 2) не выявил значимой разницы в материнских характеристиках между двумя подгруппами, за исключением разницы в сроке беременности, когда произошел ПРПО ( $30,80 \pm 1,10$  против  $35,0 \pm 1,40$ ,  $p < 0,05$ ). Относительно сопутствующей патологии у матери исследование показало, что процент пациенток с предыдущим кесаревым сечением был значительно выше в группе более раннего гестационного возраста (28,6% против 12,1%,  $p < 0,05$ ).

Что касается акушерских исходов для матери (табл. 3), то не было значительных различий между группами ПРПО и ПДРПО с точки зрения способа родоразрешения и послеродового кровотечения ( $p > 0,05$ ), но у группы ПДРПО была значительно большая продолжительность латентного периода до родов ( $43,29 \pm 50,33$  часа против  $18,94 \pm 17,11$  часа,  $p < 0,05$ ). С точки зрения неонатальных исходов (табл. 3), новорождённые в группе ПРПО имели значительно более высокий вес при рождении ( $3389,17 \pm 453,88$  против  $2468,25 \pm 551,63$ ,  $p < 0,05$ ), степень окрашивания меконием (10,6% против 3,6%,  $p < 0,05$ ), данные по шкале АПГАР через 1 минуту ( $7,94 \pm 0,41$  9 против  $7,44 \pm 1,21$ ,  $p < 0,05$ ) и данные по шкале АПГАР через 5 минут ( $8,28 \pm 0,22$  против  $7,71 \pm 0,91$ ,  $p < 0,05$ ). Показатель госпитализации в ОРИТ был значительно выше в группе ПДРПО, чем в группе ПРПО (65,7% против 11,8%,  $p < 0,05$ ).

Анализ подгруппы ПДРПО (табл. 4) также не выявил значительных различий между двумя подгруппами с точки зрения способа родов и послеродового кровотечения ( $p > 0,05$ ), но латентный период был значительно продолжительнее при более раннем гестационном возрасте ( $91,52 \pm 56,94$  ч против  $34,56 \pm 43,94$  ч,  $p < 0,05$ ). Новорождённые на сроке гестации 32–36,6 недель имели значительно более высокий балл по шкале АПГАР через

Таблица 1 / Table 1

**Характеристики рожениц и сопутствующей патологии в обследованных группах**  
*Characteristics of women in labor and concomitant pathology in the examined groups*

	<b>ПРПО</b> <i>PRPO</i> (n=173)	<b>ПДРПО</b> <i>PDRPO</i> (n=41)	<b>P</b>
<b>Характеристики роженицы (Среднее±СО)</b> <i>Characteristics of a woman in labor (Average±CO)</i>			
Возраст (лет) <i>Age (years)</i>	29,16±4,50	28,69±4,91	0,27
Число беременностей <i>Number of pregnancies</i>	1,92±1,16	2,18±1,34	0,02
Количество родов <i>Number of births</i>	0,26±0,45	0,31±0,5	0,33
Последние роды (лет) <i>Last birth (years)</i>	1,74±3,71	1,93±3,85	0,60
Гестационный возраст (недель) <i>Gestational age (weeks)</i>	39,0±1,50	34,30±2,0	0,0
САД (мм рт. ст.) <i>SAD (mmHg)</i>	119,66±10,74	120,54±10,63	0,38
ДАД (мм рт. ст.) <i>DBP (mmHg)</i>	76,05±7,73	75,48±8,37	0,45
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27,09±3,15	27,22±3,83	0,67
Уровень С-реактивного белка <i>The level of C-reactive protein</i>	6,43±65,63	7,76±6,59	0,01
Температура при поступлении (°С) <i>Admission temperature (°C)</i>	36,67±0,31	36,76±0,34	0,0
<b>Сопутствующие заболевания роженицы, (%)</b> <i>Concomitant diseases of a woman in labor, (%)</i>			
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	1,7	4,4	0,06
ГСД <i>GSD</i>	21	19	0,60
Предыдущее КС <i>Previous CS</i>	4,7	14,6	0,0
Тазовое предлежание <i>Pelvic presentation</i>	1,9	9,5	0,0
Предлежание плаценты <i>Placenta previa</i>	0,2	0	0,62
Носитель Гепатита В <i>Carrier of Hepatitis B</i>	1,9	4,4	0,08
ФПН, ЗРП <i>Fetoplacental insufficiency, Fetal development delay</i>	2,1	2,9	0,55

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; КС — Кесарево сечение; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПДРПО — преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек; САД — систолическое артериальное давление; СО — стандартное отклонение. Гестационная артериальная гипертензия, ПЭ — преэклампсия.

**Note:** BMI — body mass index; CRP — C-reactive protein; CS — Caesarean section; DAD — diastolic blood pressure; GSD — gestational diabetes mellitus; PDRPO — Premature prenatal rupture of the fetal membranes; SAD — systolic blood pressure; CO — standard deviation. Gestational arterial hypertension, PE — pre-eclampsia.

Таблица 2 / Table 2

**Характеристики рожениц и сопутствующая патология, гестационный возраст 28–31,6 недель и 32–36,6 недель**  
*Characteristics of women in labor and concomitant pathology, gestational age 28–31.6 weeks and 32–36.6 weeks*

	28–31,6 (n=15)	32–36,6 (n =26)	P
<b>Характеристики роженицы (Среднее±СО)</b> <i>Characteristics of a woman in labor (Average±CO)</i>			
Возраст (лет) <i>Age (years)</i>	28.33±5.46	28.75±4.83	0,72
Число беременностей <i>Number of pregnancies</i>	2.38±1.39	2.15±1.33	0,46
Количество родов <i>Number of births</i>	0.43±0.59	0.28±0.49	0,23
Последние роды (лет) <i>Last birth (years)</i>	2.57±4.33	1.81±3.77	0,40
Гестационный возраст (недель) <i>Gestational age (weeks)</i>	30.80±1.10	35.0±1.40	0,00
САД (мм рт. ст.) <i>SAD (mmHg)</i>	123.33±9.99	120.03±10.71	0,19
ДАД (мм рт. ст.) <i>DBP (mmHg)</i>	75.76±11.69	75.43±7.69	0,86
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27.50±5.31	27.17±3.52	0,72
Уровень С-реактивного белка <i>The level of C-reactive protein</i>	8.52±7.16	7.62±6.5	0,56
Температура при поступлении (°С) <i>Admission temperature (°C)</i>	36.85±0.34	36.74±0.34	0,16
<b>Сопутствующие заболевания роженицы, (%)</b> <i>Concomitant diseases of a woman in labor, (%)</i>			
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	4,8	4,3	0,92
ГСД <i>GSD</i>	14,3	19,8	0,55
Предыдущее КС <i>Previous CS</i>	28,6	12,1	0,04
Тазовое предлежание <i>Pelvic presentation</i>	19	7,8	0,35
Предлежание плаценты <i>Placenta previa</i>	0	0	-
Носитель Гепатита В <i>Carrier of Hepatitis B</i>	9,5	3,4	0,21
ФПН, ЗРП <i>Fetoplacental insufficiency, Fetal development delay</i>	4,8	2,6	0,58

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; КС — Кесарево сечение; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГСД — гестационный сахарный диабет; САД — систолическое артериальное давление; СО — стандартное отклонение. Гестационная гипертензия, преэклампсия.

**Note:** BMI — body mass index; CS — Cesarean section; DAD — diastolic blood pressure; GSD — gestational diabetes mellitus; SAD — systolic blood pressure; CO — standard deviation. Gestational hypertension, preeclampsia.

1 минуту ( $8,58 \pm 1,02$  против  $7,67 \pm 1,82$ ,  $p < 0,05$ ), а частота госпитализации в отделение интенсивной терапии была значительно выше при гестационном возрасте 28–31,6 недель (100% против 57,6%,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Согласно нашему исследованию, женщины в группе ПДРПО имели значительно более высокие уровни СРБ и температуры тела по сравнению с группой ПРПО ( $p < 0,05$ ). Хорошо известно, что СРБ высвобождается организмом в ответ на острое повреждение, инфекцию или другие воспалительные стимулы и является ведущим маркером в крови системного воспаления. Его значение является общим показателем. Высокое или увеличивающееся количество СРБ в крови предполагает наличие воспаления, но не позволяет определить его местонахождение или состояние, вызывающее его. Предполагается, что провоспалительный цитокин интерлейкин-6 играет решающую роль в индукции лихорадки и в синтезе СРБ гепатоцитами. Полученные данные согласуются с информацией, представленной в опубликованных достоверных источниках [6, 7].

Исследование показало, что ПДРПО связан со значительно более низким гестационным возрастом, пациентки этой группы продемонстрировали более высокий уровень С-реактивного белка и температуру тела при поступлении в родильный дом ( $p < 0,05$ ). Тазовое предлежание и предыдущее кесарево сечение в анамнезе были связаны с возникновением ПДРПО в сравнении с группой ПРПО ( $p < 0,05$ ). Группа ПДРПО показала значительно более длительный латентный период в сравнении с группой ПРПО, в которой латентный период увеличивался с меньшим гестационным возрастом (28–31,6 недель). Значительно более высокий уровень поступления в отделение интенсивной терапии новорождённых (ОРИТ) отмечался в группе ПДРПО в сравнении с группой ПРПО, а также при гестационном возрасте 28–31,6 недель был показан более значительный показатель поступления в ОРИТ в сравнении с гестационным возрастом 32–36,6 недель ( $p < 0,05$ ). Более высокие показатели С-реактивного белка и температура тела в группе ПДРПО предполагают бессимптомную инфекцию, которая требует тщательного наблюдения, чтобы предотвратить любое неблагоприятное

Таблица 3 / Table 3

Материнские и неонатальные исходы в группах ПРПО и ПДРПО  
 Maternal and neonatal outcomes in the PRPO and PDRPO groups

	ПРПО PRPO (n=173)	ПДРПО PDRPO (n=41)	P
<b>Характеристики роженицы (Среднее ± СО)</b> Characteristics of a woman in labor (Average ± CO)			
Безводный период (ч) Anhydrous period (h)	18.94 ± 17.11	43.29 ± 50.33	0,0
Способ родоразрешения Method of delivery			
Нормальный Normal	431 (74,70)	96 (70,10)	0,26
Кесарево сечение Caesarean section	146 (25,30)	41 (29,90)	
ПРК PPB	44 (7,60)	6 (4,40)	0,18
<b>Характеристики новорожденного, среднее, ± СО или n (%)</b> Characteristics of the newborn, average, ± CO or n (%)			
Масса тела при рождении (кг) Birth weight (kg)	3389.17 ± 453.88	2468.25 ± 551.63	0,0
Мекониальное окрашивание Meconial staining	61 (10,60)	5 (3,60)	0,01
Шкала АПРГАР 1 мин. APRGAR scale 1 min	7.94 ± 0.41	7.44 ± 1.21	0,0
Шкала АПРГАР 5 мин. APRGAR scale 5 min	8.28 ± 0.22	7.71 ± 0.91	0,0
Госпитализация в ОРИТ Hospitalization in the ICU	11,8	65,7%	0,0

**Примечание:** ОРИТ — отделение интенсивной терапии новорождённых; ПРК — послеродовое кровотечение; ПДРПО — преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек; СО — стандартное отклонение.

**Note:** ICU — neonatal intensive care unit; PPB — postpartum bleeding; PDRPO — premature prenatal rupture of the fetal membranes; CO — standard deviation.

влияние на исход беременности. Более длительный латентный период в группе ПДРПО является предсказуемым для минимизации перинатальной заболеваемости и смертности от самой недоношенности [8].

Наше исследование показало, что пациенты в группе ПДРПО чаще имели тазовое предлежание по сравнению с группой ПРПО (9,5% против 1,9%,  $p < 0,05$ ). Наши результаты согласуются с литературными источниками [9, 10]. После разделения на подгруппы не было различий в предлежании плода с преобладанием в группе ПДРПО. Мы предположили, что чем меньше срок беременности, тем выше вероятность тазового предлежания. Естественная корреляция между тазовым предлежанием и более ранним сроком беременности в сочетании с ПДРПО объясняет, почему мы обнаружили значительную корреляцию между ПДРПО и тазовым предлежанием.

Выявлено, что предыдущее кесарево сечение в анамнезе значительно коррелировало с ПДРПО, а не с ПРПО (14,6% против 4,7%,  $p < 0,05$ ). После распределения на подгруппы более ранний гестационный возраст имел значительно более высокий уровень предыдущего кесарева

сечения в анамнезе (28,6% против 12,1%,  $p < 0,05$ ). К сожалению, мы не смогли объяснить корреляцию между предыдущим кесаревым сечением и ПДРПО. Возможно, на эти результаты повлияла наша выборка исследования, которая была недостаточно большой.

Что касается материнских исходов, группа ПДРПО имела значительно большую продолжительность латентного периода, чем группа ПРПО. После разделения на подгруппы продолжительность латентного периода была значительно больше при гестационном возрасте в 28–31,6 недель, чем в 32–36,6 недель. Основная проблема ПДРПО — преждевременность, следовательно, латентный период влияет на исходы для матери и плода. Исследование 1596 пациентов с ПДРПО, проведённое Drassinower et al. [11], показало, что длительный латентный период в условиях ПДРПО был связан со снижением риска неонатального сепсиса и что младенцы, родившиеся вскоре после ПДРПО, были в группе наибольшего риска. Перивентрикулярная лейкомаляция — это повреждение белого вещества головного мозга недоношенных новорождённых, которое часто приводит к церебральному параличу.

Таблица 4 / Table 4

**Материнские и неонатальные исходы, гестационный возраст 28 31,6 недель и 32–36,6 недель**  
*Maternal and neonatal outcomes, gestational age 28–31.6 weeks and 32–36.6 weeks*

	28–31,6 (n=15)	32–36,6 (n=26)	P
<b>Характеристики роженицы (Среднее±СО)</b> <i>Characteristics of a woman in labor (Average±CO)</i>			
Латентный период (ч) <i>Latency period (h)</i>	91.52±56.94	34.56±43.94	0,0
Способ родоразрешения <i>Method of delivery</i>			
Нормальный <i>Normal</i>	13 (61.9%)	83(71.6%)	0,37
Кесарево сечение <i>Caesarean section</i>	8 (38.1%)	33(28.4%)	
ПРК <i>PPV</i>	2 (9.5%)	4 (3.4%)	0,21
<b>Характеристики новорожденного, среднее, ±СО или n (%)</b> <i>Characteristics of the newborn, average, ±CO or n (%)</i>			
Масса тела при рождении (кг) <i>Birth weight (kg)</i>	1716.67±367.19	2604.3±463.23	0,07
Мекониальное окрашивание <i>Meconial staining</i>	2(9.5%)	3 (2.6%)	0.11
Шкала АПРГАР 1 мин. <i>APRGAR scale 1 min</i>	7.67±1.82	8.58±1.02	0,0
Шкала АПРГАР 5 мин. <i>APRGAR scale 5 min</i>	9.43±0.81	9.76±0.92	0,19
Госпитализация в ОРИТ <i>Hospitalization in the ICU</i>	15 (100%)	15 (57.6%)	0,0

**Примечание:** ОРИТ — отделение интенсивной терапии новорождённых; ПРК — послеродовое кровотечение; СО — стандартное отклонение.

**Note:** ICU — neonatal intensive care unit; PRK — postpartum bleeding; CO — standard deviation.

Распространённость церебрального паралича в возрасте 3 лет составляет 21 на 1000 среди рождённых в возрасте от 28 до 30 недель и 0,6 на 1000 среди рождённых в срок. Поэтому, когда это уместно, выжидательная тактика обычно рекомендуется при отсутствии родов или осложнений, связанных с родами, чтобы минимизировать перинатальную заболеваемость и смертность [12].

При госпитализации при отсутствии показаний к родоразрешению все беременные наблюдались консервативно-выжидательно: проводилось лечение в соответствии со стандартизированным протоколом. Это включало тщательное наблюдение за состоянием матери, регулярный мониторинг сердечного ритма плода и анализ крови. В условиях ПДРПО обычной практикой является токолиз и антенатальное введение стероидов (четыре дозы дексаметазона по 6 мг вводились внутримышечно с интервалом 12 часов в течение 2 дней). Кроме того, проводилась профилактика антибиотиками. Токोलитическая терапия подавляет сокращения матки и позволяет назначать введение стероидов и антибиотиков. Решение о прерывании беременности с помощью кесарева сечения или нормальных родов основывалось на статусе матери и плода. Кесарево сечение в основном было показано при осложнениях беременности, например, при лихорадке матери, наличии клинического хориоамнионита, неблагоприятном статусе плода и его смерти, а также отслойке плаценты.

Что касается неонатальных исходов, как и ожидалось, младенцы в группе ПРПО имели значительно более высокий вес при рождении и оценку по шкале АПГАР через 1 минуту и 5 минут после родов ( $p < 0,05$ ). Показателем окрашивания околоплодных вод меконием также была значительно выше в группе ПРПО, чем в группе ПДРПО ( $p < 0,05$ ). Меконий часто обнаруживается в околоплодных водах и образцах плаценты, особенно при доношенной или переношенной беременности. Физиологическая склонность плода выделять меконий увеличивается со сроком беременности. Наши результаты соответствовали данным литературы [13, 14]. Показатель госпитализации в ОРИТ был значительно выше в группе ПДРПО, чем в группе ПРПО ( $p < 0,05$ ). После разделения на подгруппы не было различий в массе тела при рождении, частоте окрашивания меконием и баллам по шкале АПГАР через 5 минут ( $p > 0,05$ ), но баллы по шкале АПГАР через 1 минуту были выше на более позднем сроке беременности. Нами

была обнаружена значительно более высокая частота госпитализаций в ОРИТ при гестационном возрасте 28–31,6 недель по сравнению с 32–36,6 недель (100% против 57,6%,  $p < 0,05$ ). Это показало, что даже если обе подгруппы не достигли срока родов, увеличение срока беременности играет важную роль, которая может повлиять на принятие решения о переводе в отделение интенсивной терапии.

#### Заключение

Более высокий показатель С-реактивного белка и температура тела в группе ПДРПО предполагают бессимптомную инфекцию, которая требует тщательного наблюдения, чтобы предотвратить любое неблагоприятное влияние на исход беременности. Пациенты с предыдущим кесаревым сечением и тазовым предлежанием в анамнезе сильно коррелируют с возникновением ПДРПО по сравнению с ПРПО, у которых история предыдущего кесарева сечения остается коррелированной с более низким гестационным возрастом (28–31,6 недель). Более длительный латентный период в группе ПДРПО по сравнению с группой ПРПО важен для минимизации перинатальной заболеваемости и смертности из-за самой недоношенности. Таким образом, увеличение гестационного возраста играет важную роль, а также может влиять на решение врача относительно помещения новорожденного в ОРИТ.

Более высокий показатель С-реактивного белка и температура тела в группе ПДРПО предполагают бессимптомную инфекцию, которая требует тщательного наблюдения, чтобы предотвратить любое неблагоприятное влияние на исход беременности. Пациенты с предыдущим кесаревым сечением и тазовым предлежанием в анамнезе являются высокой группой риска по возникновению ПДРПО по сравнению с ПРПО, у которых история предыдущего кесарева сечения остается коррелированной с более низким гестационным возрастом (28–31,6 недель). Более длительный безводный период в группе ПДРПО по сравнению с группой ПРПО важен для минимизации перинатальной заболеваемости и смертности из-за самой недоношенности. Таким образом, увеличение гестационного возраста играет важную роль, а также может влиять на решение врача относительно помещения новорожденного в ОРИТ.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xia H, Li X, Li X, Liang H, Xu H. The clinical management and outcome of term premature rupture of membrane in East China: results from a retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4):6212-7. PMID: 26131227; PMCID: PMC4483966.
2. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends*. 2015; 9(1):35-41. DOI: 10.5582/bst.2014.01058.
3. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 69:40-49. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.
4. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10017):444-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2.
5. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18(8):48. DOI: 10.1007/s11910-018-0862-2.

- Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(7):773-80. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02469.x.
- Dotters-Katz S. Antibiotics for Prophylaxis in the Setting of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47(4):595-603. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.005.
- Jacobsson B, Saltvedt S, Wikström AK, Morken NH, Leijonhufvud Å, Hagberg H. Prediktion, prevention och behandlingsmetoder [Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment]. *Lakartidningen.* 2019; 116:FSST. (In Swedish). PMID: 31593290.
- Cammu H, Dony N, Martens G, Colman R. Common determinants of breech presentation at birth in singletons: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 177:106-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.008.
- Sim WH, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability. *J Perinat Med.* 2017; 45(1):29-44. DOI: 10.1515/jpm-2016-0183.
- Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(6):743.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.031.
- Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(1):27-32. DOI: 10.1016/j.siny.2018.09.006.
- Sibiude J. Rupture des membranes à terme avant travail. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Faut-il déclencher ? [Term Prelabor Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice — Timing of Labor Induction]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(1):35-47. (In French). DOI: 10.1016/j.gofs.2019.10.015.
- Girsen AI, Wallenstein MB, Davis AS, Hintz SR, Desai AK, et al. Effect of antepartum meconium staining on perinatal and neonatal outcomes among pregnancies with gastroschisis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(15):2500-4. DOI: 10.3109/14767058.2015.1090971.

#### Информация об авторах

**Елена Владимировна Енькова**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, enkova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

**Анна Сергеевна Фомина**, аспирант по научной специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, asfomina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2617-7723>

**Валерия Вадимовна Енькова**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, enkova\_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

**Ольга Викторовна Хоперская**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия, smv250587@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>

#### Вклад авторов

Е. В. Енькова — разработка дизайна исследования;  
А. С. Фомина, О. В. Хоперская — получение и анализ данных;  
В. В. Енькова, А. С. Фомина — написание текста рукописи;  
А. С. Фомина — обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Elena V. Enkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology №2, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, enkova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>

Anna S. Fomina, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, asfomina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2617-7723>

**Valeria V. Enkova**, Cand. Sci. (Med.), Assistance Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, enkova\_lera@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>

**Olga V. Khoperskaya**, Cand. Sci. (Med.), Assistance Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia, smv250587@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>

#### Authors' contribution

E. V. Enkova — research design development;  
A. S. Fomina, O. V. Khoperskaya — obtaining and analysis of data;  
V. V. Enkova, A. S. Fomina — writing the text of the manuscript;  
A. S. Fomina — review of publications on the topic of the article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 24.08.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 08.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 08.11.2021

Оригинальная статья

УДК: 618.3-06:616.633.455.623

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26>

## Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом

А. Д. Фабрикант, Т. Л. Боташева, А. Н. Рымашевский, Ю. А. Петров,  
Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская, А. В. Хлопонина

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

Автор, ответственный за переписку: Наталья Викторовна Палиева, [nat-palieva@yandex.ru](mailto:nat-palieva@yandex.ru)

**Аннотация.** Цель: изучить характер акушерской патологии и исходов родов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола вынашиваемого плода. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ 2014 историй беременности и родов женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), за период 2018–2021 гг. По критерию «пол плода» были сформированы две группы: I группа (1012 беременных) — с плодами-мальчиками и II группа (1002 беременные) — с плодами-девочками. Для статистической обработки данных использовалось сравнение долей (%) по критерию согласия Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрата). **Результаты:** доказано, что мужской пол плода является фактором риска возникновения ГСД и сопутствующих акушерских осложнений (плацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов, макросомии плода). Установлено преобладание у матерей мальчиков с ГСД случаев гипотонического кровотечения, дефектов и интимного прикрепления плаценты и связанных с этим случаев ручного контроля полости матки и удаления матки. Также у пациенток данной группы значимо чаще регистрировался родовой травматизм в форме разрыва задней спайки как результат родов крупным плодом, а у родильниц с детьми женского пола преобладали случаи разрыва шейки матки. **Выводы:** выявленные связи характера акушерских осложнений и течения родов с полом вынашиваемого плода у беременных с ГСД определяют важность разработки системы мониторинга, учитывающей полоспецифичность функциональной системы «плод».

**Ключевые слова:** беременность, пол плода, гестационный сахарный диабет, акушерские осложнения, функциональная система «мать — плацента — плод».

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

**Для цитирования:** Фабрикант А. Д., Боташева Т. Л., Рымашевский А. Н., Петров Ю. А., Палиева Н. В., Каушанская Л. В., Хлопонина А. В. Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):20–26. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26

## The fetus gender value in the structure of obstetric pathology in pregnant women with gestational diabetes mellitus

A. D. Fabrikant, T. L. Botasheva, A. N. Rymashevsky, Yu. A. Petrov,  
N. V. Palieva, L. V. Kaushanskaya, A. V. Khloponina

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

Corresponding author: Natalia V. Palieva, [nat-palieva@yandex.ru](mailto:nat-palieva@yandex.ru)

**Abstract. Objective:** To study the obstetric pathology and delivery outcomes in pregnant women with gestational diabetes depending on the sex of the fetus. **Materials and Methods:** A retrospective analysis of 2014 histories of pregnancy and childbirth of women with gestational diabetes (GD) over the period of 2018–2021, was carried out. Two groups were formed based on the sex of the fetus: Group 1 (1012 pregnant women) with male fetuses and Group 2 (1002 pregnant women) with female fetuses. For statistical analysis, the proportions (%) were compared using the Pearson's  $\chi^2$  (chi-square) test. **Results:** It was proved that the male sex of the fetus is a risk factor for the GD and concomitant obstetric complications (placental insufficiency, risk of preterm birth, fetal macrosomia). The prevalence of hypotonic bleeding, defects of the placenta, and placenta increta, and related cases of manual control of the uterine cavity and uterus extirpation in mothers of boys with GD was established. Also, in patients of this group, birth injuries consisting in a rupture of the posterior labial commissure were significantly more often registered as a result of childbirth with a large fetus, while cases of cervical rupture prevailed in women with female fetuses. **Conclusions:** The revealed dependence of the nature of obstetric complications and the course of labor on the sex of the fetus in pregnant women with GD warrant developing a monitoring system that takes into account the gender of the fetus.

**Keywords:** pregnancy, fetus sex, gestational diabetes, obstetric complications, the mother — placenta — fetus system

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Gratitudes.** The authors are grateful to A. Yu. Ilyin for help in statistical data processing when writing this article.

**For citation:** Fabrikant A. D., Botasheva T. L., Rymashevsky A. N., Petrov Yu. A., Palieva N. V., Kaushanskaya L. V., Khloponina A. V. The fetus gender value in the structure of obstetric pathology in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):20-26. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26

### Введение

Не так давно стали публиковать результаты исследований, посвященных роли пола плода в формировании акушерской патологии. Однако сведения, позволяющие объяснить механизмы отличия характерной гестационной перестройки женского организма при вынашивании плодов разного пола, крайне ограничены [1–3]. Именно преобладание случаев макросомии, гестационного сахарного диабета (ГСД) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) в дальнейшем у матерей мальчиков [4–7] свидетельствует о необходимости учитывать пол плода при изучении акушерской заболеваемости и особенно у беременных с ГСД.

Есть свидетельство того, что половой диморфизм плода значим при оценке перинатальной смертности. Указывается, что мертворождаемость среди плодов мужского пола существенно выше по сравнению с плодами женского пола [1, 3, 8, 9].

К тому же ряд исследований показал зависимость определенной акушерской патологии от пола вынашиваемого плода. Так, беременность плодом-мальчиком повышает риск развития у матери угрозы преждевременных родов инфекционного генеза<sup>1</sup> [10], а в случае плода-девочки — преждевременных родов как осложнения преэклампсии [11–13]. Отмечается, что мужской пол плода — фактор риска плацентарной болезни, аномалии пуповины [14–17], поскольку именно у матерей мальчиков чаще развивается патологическая инвазия трофобласта [18]. При этом же варианте полового диморфизма регистрируется больший процент кесаревых сечений [1, 9, 19] и мертворождений в результате отслойки плаценты [8].

Для мужского пола плода характерны более высокие показатели перенашивания (соотношение 3,2:1) в сравнении с женским полом плода [20]. Связывают это с дефицитом плацентарной сульфатазы (сцеплена с X-хромосомой) у матерей мальчиков, приводящим к снижению уровня эстрогенов и соответственно к пролонгированию у них гестации [21].

Исходя из приведенного решено изучить структуру акушерской заболеваемости с учетом полового диморфизма плода у беременных с ГСД.

Цель исследования — изучить характер акушерской патологии и исходов родов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от пола вынашиваемого плода.

### Методы и методы

С целью получения искомым данным проведен ретроспективный анализ 2014 историй беременности и родов женщин с ГСД, обратившихся в клинику НИИАП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России в период с 2018

<sup>1</sup> Боташева Т. Л., Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Хлопонина А. В. *Половой диморфизм плода и функциональные особенности материнского организма на различных этапах онтогенеза*. Ростов-на-Дону: Издательско-полиграфический комплекс РГЭУ (РИНХ); 2019.

по 2021 гг. По критерию «пол плода» были сформированы две группы: I группа (1012 беременных) — с плодами-мальчиками (БПМ) и II группа (1002 беременные) — с плодами-девочками (БПД). Критериями включения явились гестационный сахарный диабет (критерии ВОЗ, 2013), одноплодная первая беременность.

К критериям исключения были отнесены повторные беременности и роды; пороки развития плода; применение вспомогательных репродуктивных технологий; декомпенсированные формы экстрагенитальной патологии; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; беременные с пороками развития; отказ женщины от участия в исследовании.

В процессе статистической обработки данных в настоящем исследовании использовалось сравнение долей (%) с использованием критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрата).

### Результаты

Системной целью любой функциональной системы «мать — плацента — плод» (ФСМП) является рождение здорового ребенка, в связи с чем верификация проведенных наблюдений за беременными клинических групп с учетом пола плода предполагает обязательный анализ особенностей течения беременности с оценкой структуры акушерских осложнений и родов.

Первоначально ретроспективно проанализированы случаи манифестации ГСД у беременных в зависимости от пола вынашиваемого плода. Установлено, что значимо чаще ГСД манифестировал во втором триместре беременности у БПМ (67,3% против 36,7% у БПД,  $p=0,0308$ ). При ГСД первородящие матери также значимо чаще вынашивали плодов мужского пола (63,2% против 36,8% у БПД,  $p=0,0497$ ).

В процессе анализа структуры акушерской заболеваемости обнаружено, что у беременных с ГСД группы БПМ значимо чаще регистрировалось предлежание плаценты (62,4% в сравнении с 37,6% у БПД,  $p=0,0116$ ) и преэклампсия (57,1% по сравнению с 42,9% у БПД,  $p=0,0206$ ).

В ситуации БПД статистически значимо преобладала в структуре осложнений истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (58,9% против 41,1% у БПМ,  $p=0,0452$ ), анемия (59,3% против 40,7% у БПМ,  $p=0,0381$ ) и задержка развития плода (ЗРП) (61,4% против 38,9% у БПМ) (Рис. 1 на стр. 22).

У БПМ при ГСД значимо чаще выявляли отслойку плаценты (69,4% против 30,6% у БПД,  $p=0,0201$ ) и случаи приращения плаценты (66,7% против 33,3% у БПД,  $p=0,0435$ ). Для БПМ было характерно абсолютное доминирование по целому ряду таких отклонений родов, как тазовое предлежание (59,4% против 40,6% у БПД,  $p=0,0101$ ), преждевременный разрыв плодных оболочек (69,3% в сравнении с 30,7% у БПД,  $p=0,0298$ ), задний вид затылочного предлежания (87,5% в сравнении с 12,5% у БПД,  $p=0,0417$ ).

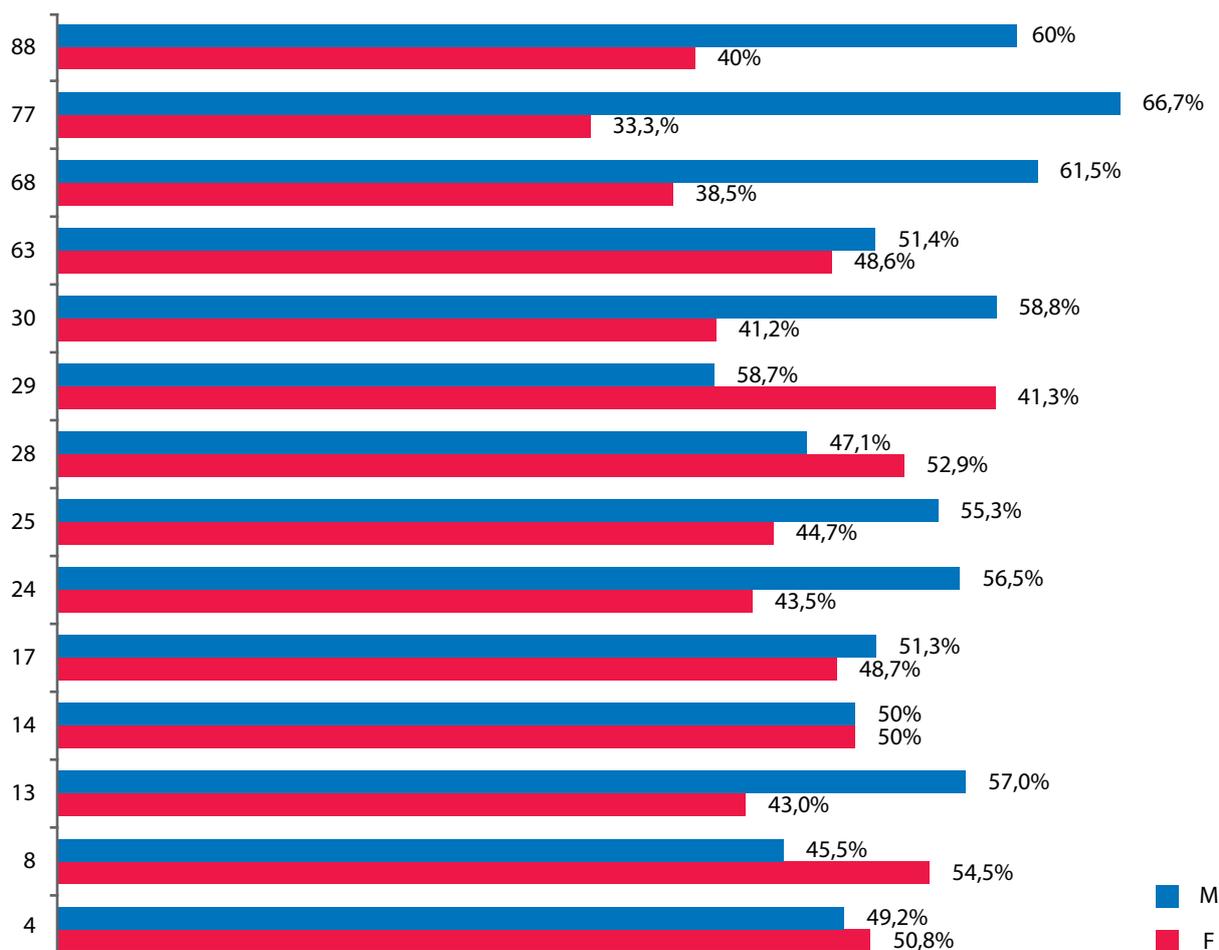


Рисунок 1. Структура акушерской заболеваемости у беременных с ГСД в зависимости от пола плода.

**Примечание:** 4 — рубец на матке; 8 — ИЦН; 13 — многоводие; 14 — маловодие; 17 — плацентарная дисфункция; 24 — отёки беременных; 25 — преэклампсия; 28 — изосенсибилизация по АВО; 29 — изосенсибилизация по Rh; 30 — анемия беременных; 53 — коагулопатия беременных; 68 — возрастная первородящая; 76 — предлежание плаценты; 77 — приращение плаценты; 88 — юная первородящая; М — беременные мальчиками, F — беременные девочками.

**Figure 1.** The structure of obstetric morbidity in pregnant women with GDM, depending on the sex of the fetus. Note: 4 — uterine scar; 8 — short cervix; 13 — polyhydramnios; 14 — oligohydroamnios; 17 — placental dysfunction; 24 — edema of pregnant women; 25 — preeclampsia; 28 — isosensibilization to ABO system; 29 — isosensibilization to Rh-system; 30 — anemia of pregnant women; 53 — coagulopathy of pregnant women; 68 — age primiparous; 76 — placenta previa; 77 — placenta increta; 88 — young primiparous; M — pregnant women with male fetuses, F — pregnant women with female fetuses.

Установлено, что по аналогии с акушерскими осложнениями в группе БПД преобладали осложнения, связанные с аномалией функции шейки матки, в частности, незрелая шейка матки (62,2% по сравнению с 37,8% у БПМ,  $p=0,0359$ ) и нарушения родовой деятельности по типу дистонии шейки матки (61,8% в сравнении с 38,2% у БПМ,  $p=0,0438$ )

При анализе осложнений третьего периода родов и раннего послеродового периода отмечены более частые случаи гипотонического кровотечения, дефектов и интимного прикрепления плаценты у БПМ, что приводило к доминированию акушерских оперативных пособий, таких как ручная контрольная полость матки и удаление матки.

Анализ случаев родового травматизма показал, что у матерей девочек (МД) значительно чаще нежели у матерей мальчиков (ММ) выявлялся разрыв шейки матки (69,3%

относительно 30,7% соответственно), что объясняется преобладанием в этой группе нарушений процессов созревания шейки матки и аномалий родовой деятельности. Тогда как разрыв задней спайки значимо чаще регистрировался у ММ (71,9% в сравнении с 28,1% МД), что, по-видимому, связано с большим процентом случаев крупных плодов и диабетической фетопатией при ГСД в этой группе (69,3% против 30,7% у МД и 65,8% против 34,2% у МД).

Состояние новорожденных (по шкале Апгар) с учётом их половой принадлежности в группе с ГСД также свидетельствовало не в пользу новорожденных мужского пола, так как у них фиксировалась более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (6 баллов и ниже) после рождения (65,3%), тогда как более высокие значения (8–9 баллов) отмечались у новорожденных девочек (59,7%).

### Обсуждение

Изучение характера функциональных процессов в материнском организме в зависимости от пола вынашиваемого плода свидетельствует о большей вероятности развития ГСД и определённого пула других акушерских осложнений, то есть более низкой сопротивляемости и адаптационной возможности материнского организма и больших запросах к функциональной системе «мать» в случае вынашивания плодов мужского пола. Такой вариант уязвлённости материнского организма системой «плод-мальчик» определяется, с одной стороны, спецификой гормонального и биохимического плодo-материнского сигналинга<sup>2</sup> [16, 22], с другой — особенностями стереоизомерии центрo-периферической интеграции в процессе вынашивания плодов мужского пола<sup>3</sup>[22].

Как свидетельствуют данные литературы, у МД уже с начала гестации отмечается активация гормональных подсистем, определяющих формирование эустресса, которая приводит к большей устойчивости материнского обмена к гестационной перестройке, тогда как у матерей мальчиков такая реакция стресс-либерирующих подсистем на ранних этапах отсутствует и наступает лишь во втором триместре беременности, что сопровождается большей вероятностью развития дистресса, нарушений углеводного и жирового видов обмена, возникновению ГСД и взаимосвязанных с ним других осложнений беременности. Полученные нами результаты анализа заболеваемости ГСД совпадают с публикациями о манифестации гестационного диабета во II триместре беременности в подавляющем числе случаев у ММ<sup>4,5</sup>.

Второй возможный механизм формирования ГСД, связанный с полом плода, — это изменение характера

функциональных межполушарных асимметрий, возникающее при амбилатеральном и левостороннем расположении плаценты, которое значимо чаще обнаруживается у ММ за счёт афферентной импульсации из левоориентированного маточно-плацентарного комплекса. При амбилатеральном и левостороннем расположении плаценты вектор-афферентной импульсации из маточно-плацентарного комплекса направлен в недоминантное правое обмен-ассоциированное полушарие головного мозга, активация которого во время беременности способствует повышению симпатoadреналовых влияний, приводящих к вазоспастическим эффектам, смещению метаболического гомеостаза с усилением анаболического варианта обмена и прочее. При таком варианте стереоизомерии в ФСМПП формируется симметрия функциональных процессов в матке, способствующая возникновению генерализованных форм маточной активности, характерных для угрожающих преждевременных родов, фето-плацентарных нарушений и преэклампсии. Выявленные связи характера акушерских осложнений и течения родов с полом вынашиваемого плода у беременных с ГСД определяют важность разработки системы мониторинга, учитывающей полоспецифичность функциональной системы «плод».

### Выводы:

1. Гестационный сахарный диабет в 2,5 раза чаще регистрируется у матерей мальчиков, в связи с чем данный вариант полового диморфизма плода может быть признан фактором риска ГСД.
2. При вынашивании плодов мужского пола у беременных с ГСД регистрируется более частое (по сравнению с матерями девочек) развитие фето-плацентарной недостаточности и угрозы преждевременных родов.
3. Анализ осложнений последового и раннего послеродового периодов у женщин с ГСД установил преобладание случаев гипотонического кровотечения, дефектов и интимного прикрепления плаценты у матерей мальчиков и связанных с этим случаев ручного контроля полости матки и удаления матки в данной группе.
4. В характере родового травматизма у родильниц с детьми женского пола значимо чаще выявлялся разрыв шейки матки, тогда как разрыв задней спайки достоверно выше у родильниц с детьми мужского пола, что, по-видимому, связано с доминированием крупных плодов и диабетической фетопатии при ГСД у ММ.

<sup>2</sup> Радзинский В. Е., Боташева Т. Л., Папышева О. В., Волкова Н. И., Котайш Г. А., Палиева Н. В. и др. *Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

<sup>3</sup> Боташева Т. Л., Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Хлопонина А. В. *Половой диморфизм плода и функциональные особенности материнского организма на различных этапах онтогенеза*. Ростов-на-Дону: Издательско-полиграфический комплекс РГЭУ (РИНХ); 2019.

<sup>4</sup> Боташева Т. Л., Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Хлопонина А. В. *Половой диморфизм плода и функциональные особенности материнского организма на различных этапах онтогенеза*. Ростов-на-Дону: Издательско-полиграфический комплекс РГЭУ (РИНХ); 2019.

<sup>5</sup> Радзинский В. Е., Боташева Т. Л., Папышева О. В., Волкова Н. И., Котайш Г. А., Палиева Н. В. и др. *Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2020; 11(1):26. DOI: 10.1186/s13293-020-00299-3.
2. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Hofman A, Jaddoe V, Steegers E. Fetal sex dependency of maternal vascular adaptation to pregnancy: a prospective population-based cohort study. *BJOG*. 2016; 123(7):1087-95. DOI: 10.1111/1471-0528.13519.

### REFERENCES

1. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2020; 11(1):26. DOI: 10.1186/s13293-020-00299-3.
2. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Hofman A, Jaddoe V, Steegers E. Fetal sex dependency of maternal vascular adaptation to pregnancy: a prospective population-based cohort study. *BJOG*. 2016; 123(7):1087-95. DOI: 10.1111/1471-0528.13519.

- Verburg PE, Tucker G, Scheil W, Erwich JJ, Dekker GA, Roberts CT. Sexual Dimorphism in Adverse Pregnancy Outcomes — A Retrospective Australian Population Study 1981–2011. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158807. DOI: 10.1371/journal.pone.0158807.
- Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes — a population-based study. *Diabet Med*. 2014; 31(9):1047–54. DOI: 10.1111/dme.12479.
- Tundidor D, García-Patterson A, María MA, Ubeda J, Ginovart G, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Genet Med*. 2012; 9(6):411–7. DOI: 10.1016/j.genm.2012.09.002.
- Боташева Т. Л., Палиева Н. В., Хлопонина А. В., Васильева В. В., Железнякова Е. В. и др. Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):56–64. DOI: 10.18565/aig.2020.9.56–64
- Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care*. 2015; 38(5):844–51. DOI: 10.2337/dc14-2551.
- Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Stillbirth and the small fetus: use of a sex-specific versus a non-sex-specific growth standard. *J Perinatol*. 2015; 35(8):566–9. DOI: 10.1038/jp.2015.17.
- Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Marty PJ. Placental abruption, offspring sex, and birth outcomes in a large cohort of mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(3):248–52. DOI: 10.3109/14767058.2011.569615
- Кабанова М. А., Толкач Н. М., Колесникова Н. Б., Калентьева С. В. Течение и исходы беременности в зависимости от пола плода. *Академический журнал Западной Сибири*. 2011;(2):21–23. eLIBRARY ID: 20695501
- Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol*. 2016; 117:24–9. DOI: 10.1016/j.jri.2016.05.005.
- Global Pregnancy Collaboration., Schalekamp-Timmermans S, Arends LR, Alsaker E, Chappell L, et al. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(2):632–642. DOI: 10.1093/ije/dyw178.
- Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017; 124(4):553–560. DOI: 10.1111/1471-0528.14163.
- Gonzalez TL, Sun T, Koeppl AF, Lee B, Wang ET, et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. *Biol Sex Differ*. 2018; 9(1):4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y.
- Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Линде В. А., Авруцкая В. В., Железнякова Е. В. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влияние на формирование акушерских осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2017;(6):48–54. DOI: 10.18565/aig.2017.6.48–54
- Боташева Т. Л., Линде В. А., Ермолова Н. В., Саргсян О. Д., Фролов А. А. и др. Особенности цитокинного статуса и антигенных факторов в динамике физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9(1-1):30–32. eLIBRARY ID: 29293223
- Verburg PE, Tucker G, Scheil W, Erwich JJ, Dekker GA, Roberts CT. Sexual Dimorphism in Adverse Pregnancy Outcomes — A Retrospective Australian Population Study 1981–2011. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158807. DOI: 10.1371/journal.pone.0158807.
- Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes — a population-based study. *Diabet Med*. 2014; 31(9):1047–54. DOI: 10.1111/dme.12479.
- Tundidor D, García-Patterson A, María MA, Ubeda J, Ginovart G, et al. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *Genet Med*. 2012; 9(6):411–7. DOI: 10.1016/j.genm.2012.09.002.
- Botasheva T. L., Palieva N. V., Khloponina A. V., Vasiljeva V. V., Zheleznyakova E. V., et al. Fetal sex in the development of gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology*. 2020;(9):56–64 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.9.56–64
- Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care*. 2015; 38(5):844–51. DOI: 10.2337/dc14-2551.
- Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Stillbirth and the small fetus: use of a sex-specific versus a non-sex-specific growth standard. *J Perinatol*. 2015; 35(8):566–9. DOI: 10.1038/jp.2015.17.
- Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Marty PJ. Placental abruption, offspring sex, and birth outcomes in a large cohort of mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(3):248–52. DOI: 10.3109/14767058.2011.569615
- Kabanova M. A., Tolkach N. M., Kolesnikova N. B., Kalentyeva S. V. [The course and outcomes of pregnancy depending on the sex of the fetus]. *Academic Journal of Western Siberia*. 2011; 2:21–23. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20695501
- Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol*. 2016; 117:24–9. DOI: 10.1016/j.jri.2016.05.005.
- Global Pregnancy Collaboration., Schalekamp-Timmermans S, Arends LR, Alsaker E, Chappell L, et al. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017; 46(2):632–642. DOI: 10.1093/ije/dyw178.
- Kramer CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017; 124(4):553–560. DOI: 10.1111/1471-0528.14163.
- Gonzalez TL, Sun T, Koeppl AF, Lee B, Wang ET, et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. *Biol Sex Differ*. 2018; 9(1):4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y.
- Palieva N. V., Botasheva T. L., Linde V. A., Avrutskaya V. V., Zheleznyakova E. V. Features of some vasoactive hormones and vascular factors in women with metabolic syndrome and their influence on the development of obstetric complications. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017;(6):48–54. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.6.48–54
- Botasheva T. L., Linde V. A., Ermolova N. V., Sargsyan O. D., Frollov A. A., et al. Features of the cytokine status and antigenic factors in the dynamics of physiological and complicated pregnancy depending on the sex of the fetus. *Russian journal of immunology*. 2015; 9(1-1):30–32. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29293223

17. Писаренко Е. А., Пересада О. А. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при ожирении матери. *Медицинские новости*. 2015;(12):46-50. eLIBRARY ID: 25450314
18. Oken E, Morton-Eggleston E, Rifas-Shiman Oken E, Morton-Eggleston E, Rifas-SL, Switkowski KM, Hivert MF, et al. Sex-Specific Associations of Maternal Gestational Glycemia with Hormones in Umbilical Cord Blood at Delivery. *Am J Perinatol*. 2016; 33(13):1273-1281. DOI: 10.1055/s-0036-1586509.
19. Hadar E, Hirsch L, Ashwal E, Aviram A, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. Risk of caesarean delivery after induction of labour stratified by foetal sex. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37(6):731-735. DOI: 10.1080/01443615.2017.1292224.
20. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4):1081-3. DOI: 10.1067/mob.2002.126645.
21. Rabe T, Hösch R, Runnebaum B. Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1983; 4(3):95-102. PMID: 6626642.
22. Палиева Н.В., Богашева Т.Л., Хлопонина А.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Ганиковская Ю.В. Влияние морфофункциональных асимметрий системы «мать — плацента — плод» на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018;(4):63-70. eLIBRARY ID: 37024359
17. Pisarenko E. A., Peresada O. A. Functional state of fetoplacental complex in obese mother. *Meditsinskie novosti*. 2015;(12):46-50. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25450314
18. Shiman SL, Switkowski KM, Hivert MF, et al. Sex-Specific Associations of Maternal Gestational Glycemia with Hormones in Umbilical Cord Blood at Delivery. *Am J Perinatol*. 2016; 33(13):1273-1281. DOI: 10.1055/s-0036-1586509.
19. Hadar E, Hirsch L, Ashwal E, Aviram A, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. Risk of caesarean delivery after induction of labour stratified by foetal sex. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37(6):731-735. DOI: 10.1080/01443615.2017.1292224.
20. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187(4):1081-3. DOI: 10.1067/mob.2002.126645.
21. Rabe T, Hösch R, Runnebaum B. Sulfatase deficiency in the human placenta: clinical findings. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1983; 4(3):95-102. PMID: 6626642.
22. Palieva N. V., Botasheva T. L., Khloponina A. V., Zavodnov O. P., Zheleznyakova E. V., Ganikovskaya Yu. V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother-placenta-fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *The Bulletin of the Adyge State University: Internet Scientific Journal*. 2018;(4):63-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37024359

#### Информация об авторах

**Фабрикант Анна Дмитриевна**, ординатор кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, annutka944@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

**Богашева Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, t\_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

**Рымашевский Александр Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, rymashevskyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

**Петров Юрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mr.doktorpetrov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

**Палиева Наталья Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, nat-palieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>

**Каушанская Людмила Владимировна**, д.м.н., профессор, руководитель симуляционного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, l.kaushanskaya@rniiar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>

**Хлопонина Анна Валерьевна**, д.м.н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, annakhloponina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

#### Information about the authors

**Anna D. Fabrikant**, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, annutka944@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4376-8111>

**Tatyana L Botasheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Research Scientist, Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, t\_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

**Alexander N. Rymashevsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, rymashevskyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>

**Yuriy A. Petrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mr.doktorpetrov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

**Natalia V. Palieva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Rostov State Medical University, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, nat-palieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>

**Lyudmila V. Kaushanskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Simulation Center, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, l.kaushanskaya@rniiar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5065-0066>

**Anna V. Khloponina**, Dr. Sci. (Med.), head of Department of the ultrasound diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, annakhloponina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2056-5231>

**Вклад авторов:**

А.Д. Фабрикант — получение и анализ данных;  
Т.Л. Боташева — разработка дизайна исследования,  
написание текста рукописи;  
А.Н. Рымашевский — разработка дизайна  
исследования;  
Ю.А. Петров — анализ данных, написание текста  
рукописи;  
Н.В. Палиева — анализ данных, написание текста  
рукописи;  
Л.В. Каушанская — обзор публикаций по теме статьи;  
А.В. Хлопонина — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Authors' contribution:**

A.D. Fabrikant — obtaining and analysis of the data;  
T.L. Botasheva — research design development, writing  
the text of the manuscript;  
A.N. Rymashevsky — research design development;  
Yu. A. Petrov — analysis of the data, writing the text of the  
manuscript;  
N.V. Palieva — analysis of the data, writing the text of the  
manuscript;  
L.V. Kaushanskaya — review of publications on the topic  
of the article;  
A.V. Khloponina — review of publications on the topic of  
the article.

**Conflict of interest**

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 18.09.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 20.10.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 20.10.2021*

Оригинальная статья  
УДК: 612.397.4:575.174.015.3:616-008.9-08  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-27-33>

## Изменение показателей состава тела в зависимости от полиморфизма rs1801282 гена PPARG у пациентов с различными вариантами терапии ранних нарушений углеводного обмена

Ф. В. Валеева, М. С. Медведева, К. Б. Хасанова, Т. С. Турцева, Т. С. Йылмаз

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Мария Сергеевна Медведева, [medvmaria@mail.ru](mailto:medvmaria@mail.ru)

**Резюме.** Цель: изучить влияние полиморфизма rs1801282 гена PPARG на изменения показателей состава тела пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена в группах пациентов с различными вариантами терапии. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 64 человека (8 мужчин и 56 женщин) с ранними нарушениями углеводного обмена. Всем пациентам в начале исследования были проведены генотипирование с определением полиморфизма rs1801282 гена PPARG и определение состава тела методом биоимпедансометрии. В дальнейшем пациенты были разделены на две группы в зависимости от варианта проводимой терапии. I группу составили пациенты, находящиеся на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диетотерапии с исключением простых углеводов и ограничением сложных углеводов и жиров (40 человек, средний возраст — 45.2±15.4 лет). II группу составили пациенты, дополнительно к диетотерапии получающие монотерапию метформин (24 человека, средний возраст — 51.2±14.5 лет). Эффекты различных видов лечения на изменения состава тела пациентов оценивались через 3 месяца от начала лечения по результатам повторной биоимпедансометрии. **Результаты:** носители мутантного аллеля G полиморфизма rs1801282 PPARG в группе метформина и диетотерапии показали значимое увеличение содержания активной клеточной массы (1.28±0.51% против 0.36±0.37%, p=0.021) по сравнению с гомозиготами CC при отсутствии различий в изменении массы тела в целом (p>0.05). **Выводы:** наличие мутантного аллеля G rs1801282 гена PPARG способствует набору активной клеточной массы при добавлении метформина к диетотерапии у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена.

**Ключевые слова:** метформин, полиморфизм, PPARG, биоимпедансометрия, нарушения углеводного обмена.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Валеева Ф. В., Медведева М. С., Хасанова К. Б., Турцева Т. С., Йылмаз Т. С. Изменение показателей состава тела в зависимости от полиморфизма rs1801282 гена PPARG у пациентов с различными вариантами терапии ранних нарушений углеводного обмена. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-27-33.

## Changes in body composition depending on the rs1801282 PPARG polymorphism in patients with different variants of treatment of early carbohydrate metabolism disorders

F. V. Valeeva, M. S. Medvedeva, K. B. Khasanova, T. S. Turtseva, T. S. Yilmaz

Kazan State Medical University, Kazan, Russia  
Corresponding author: Maria S. Medvedeva, [medvmaria@mail.ru](mailto:medvmaria@mail.ru)

**Abstract. Objective:** To study the effect of the rs1801282 PPARG polymorphism on changes in the body composition of patients with early carbohydrate metabolism disorders in groups with different variants of treatment. **Materials and Methods:** The study involved 64 patients (8 men and 56 women) with early carbohydrate metabolism disorders. At baseline, all patients underwent genotyping for the rs1801282 PPARG polymorphism and body composition determination with bioelectrical impedance analysis (BIA). Then, the patients were divided into two groups depending on the type of therapy. The patients from Group 1 (40 subjects, mean age 45.2±15.4 years) kept a generally accepted diet with the exclusion of simple carbohydrates and limitation of complex carbohydrates and fats. The patients from Group 2 (24 subjects, mean age 51.2±14.5 years) took metformin in addition to the diet therapy. The effects of different types of treatment on body composition changes were assessed with follow-up BIA 3 months after the start of treatment. **Results:** Carriers of the mutant G allele of rs1801282 PPARG in the metformin and diet therapy group showed a significant increase in the content of body cell mass (1.28±0.51% vs 0.36±0.37%; P = 0.021) compared with CC homozygotes in the absence of differences in body weight changes (P > 0.05). **Conclusions:** The presence of the mutant allele G of rs1801282 PPARG promotes the increase in body cell mass in case of adding metformin to the diet therapy in patients with early carbohydrate metabolism disorders.

© Валеева Ф. В., Медведева М. С., Хасанова К. Б., Турцева Т. С., Йылмаз Т. С., 2021

**Keywords:** metformin, polymorphism, PPARG, bioelectrical impedance analysis, carbohydrate metabolism disorders

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Valeeva F. V., Medvedeva M. S., Khasanova K. B., Turtseva T. S., Yilmaz T. S. Changes in body composition depending on the rs1801282 PPARG polymorphism in patients with different variants of treatment of early carbohydrate metabolism disorders. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):27-33. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-27-33.

### Введение

Одной из ведущих тенденций современной медицины является индивидуализация терапии различных патологий с учетом генетических характеристик пациента. Известно, что в зависимости от полиморфизма генов, отвечающих за обмен веществ, пациенты способны по-разному отвечать на проводимое лечение.

Терапия ранних нарушений углеводного обмена (НУО) с целью профилактики развития сахарного диабета 2 типа является одной из ключевых проблем эндокринологии. Ранее при выявлении данных нарушений проводилось исключительно обучение пациентов принципам сбалансированного питания без назначения сопутствующей медикаментозной терапии, однако в последние годы появляется всё больше рекомендаций ведущих эндокринологических сообществ в пользу назначения метформина [1,2]. Помимо сахароснижающего эффекта, метформин обладает способностью снижать массу тела преимущественно за счёт потери висцерального жира [3], однако ожидаемый эффект наблюдается лишь у части пациентов [4].

Пероксисомы — это внутриклеточные органеллы, играющие важную роль многих клеточных метаболических процессах, включая альфа- и бета-окисление жирных кислот, синтез плазмалогенов и обезвреживание в клетках печени гликозилата, участвующего в конверсии жирных кислот в углеводы [5]. Ядерные рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR), являются важным регулятором процесса дифференцировки адипоцитов и модулятором внутриклеточных инсулин-зависимых сигнальных каскадов [6]. Одним из ключевых изоформ PPAR, участвующих в регуляции адипогенеза, является рецептор PPAR $\gamma$ , кодируемый геном PPARG [7].

PPARG располагается в 25-м локусе короткого плеча 3-й пары хромосом [8]. Активация рецептора PPAR $\gamma$  регулирует экспрессию генов, вовлечённых в транспорт глюкозы [9], а также запускает апоптоз в зрелых адипоцитах, в результате чего происходит стимуляция адипогенеза и образование юных адипоцитов, более чувствительных к действию инсулина [10]. Полиморфизм rs1801282 PPARG возникает при замещении пролина на аланин (C>G; Pro12Ala) в кодоне 12-го экзона В и является одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов данного гена. Известно, что наличие аллеля G ассоциировано со снижением активности PPAR $\gamma$  [11]. Аллель С полиморфизма rs1801282, напротив, ассоциирована с увеличением транскрипционной активности PPAR $\gamma$  [12].

Ген PPARG в соответствии со своей ролью в обмене липидов описывается как генетический маркер ожирения и различных заболеваний, связанных с ожирением [13], однако данные о влиянии мутации гена на развитие избыточной массы тела противоречивы. Так, аллель G полиморфизма Pro12Ala ассоциирована с ожирением в популяции Бразилии и Италии [14,15], однако в китайской

популяции мутация опосредовала протективный эффект [16]. Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм rs1801282 гена PPARG является потенциальным кандидатом, способным модулировать ответ пациентов на диетотерапию и фармакотерапию при ранних НУО со стороны показателей состава тела пациента.

Цель исследования — изучение влияния полиморфизма rs1801282 гена PPARG на показатели состава тела пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена в группах с различными вариантами терапии.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 64 человека (8 мужчин и 56 женщин). Критерием включения в исследование было наличие ранних НУО, а именно нарушенной гликемии натощак (уровень гликемии в капиллярной крови натощак более 5.6, но менее 6.1 ммоль/л при уровне гликемии через 2 часа после стандартной углеводной нагрузки менее 7.8 ммоль/л), нарушения толерантности к глюкозе (уровень гликемии в капиллярной крови через 2 часа после стандартной углеводной нагрузки более 7.8 ммоль/л, но менее 11.1 ммоль/л) или впервые выявленного сахарного диабета 2 типа (уровень гликемии в капиллярной крови натощак более 6.1 ммоль/л и/или через 2 часа после стандартной углеводной нагрузки более 11.1 ммоль/л). Критериями исключения из исследования являлись возраст менее 18 лет, беременность, период лактации, сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>), печени (повышение уровня печеночных ферментов, а именно аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), более чем в три раза), наличие онкологических заболеваний в анамнезе, приём препаратов, оказывающих влияние на жировой и углеводный обмены.

В начале исследования всем пациентам было проведено генотипирование с определением полиморфизма rs1801282 гена PPARG методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени при помощи роторного амплификатора Rotor Gene Q; субстратом для реакции служила ДНК, полученная из лимфоцитов цельной крови сорбентным методом («Ампли-Прайм ДНК-сорб-В», Москва). Также была произведена оценка состава тела методом биоимпедансометрии при помощи импедансного анализатора («Диамант-АИСТ», Санкт-Петербург). Далее пациенты путём рандомизации были разделены на две терапевтические группы. Первая группа находилась на общепринятой при нарушениях углеводного обмена диете с исключением простых и ограничением сложных углеводов и жиров. В данную группу вошли 40 человек (7 мужчин и 33 женщины, средний возраст — 45.2±15.4 лет). Вторая группа в дополнение к диете получала терапию метформином, в данную группу вошли 24 человека (1 мужчина и 23 женщины, средний возраст — 51.2±14.5 лет). Далее на протяжении трех месяцев раз в две недели проводился контроль пациентов путём

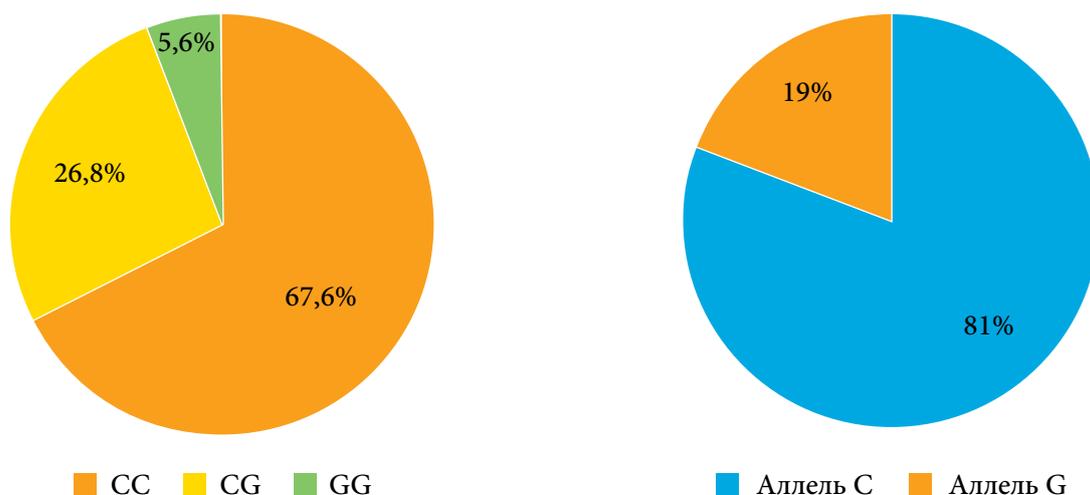


Рисунок 1. Распределение генотипов, частоты встречаемости аллелей rs1801282 PPARG в исследуемой выборке.  
Figure 1. Frequency of occurrence of genotypes, alleles of rs1801282 PPARG in the study sample.

проверки дневников питания, проведения промежуточных замеров. Через три месяца всем пациентам повторно была проведена биоимпедансометрия.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи среды R для статистической обработки данных. При анализе данных использовался метод А А с двумя независимыми категориальными переменными и их взаимодействием. Для оценки соответствия распределения частот генотипов изучаемой выборки закону Харди-Вайнберга применялся критерий  $\chi^2$ . Для описания количественных данных использовались среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (SEM); для характеристики возраста изучаемых групп применялось стандартное отклонение (SD). Динамика изменения показателей биоимпедансометрии рассчитывалась в процентах от измерения в начальной точке.

### Результаты

Исследование полиморфизма rs1801282 гена PPARG у пациентов выявило распределение частоты аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма, соответствующее распределению Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1.22$ ;  $p>0.05$ ). 67.6% пациентов являлись носителями аллеля С в гомозиготном варианте, 26.8% пациентов — гетерозиготами CG и 5.6% пациентов являлись носителями мутантного аллеля G в гомозиготном варианте; распространенность аллеля С

в исследуемой выборке пациентов составила 81%, аллеля G — 19% (рис.1). Полученные данные соотносятся с базой данных проекта 1000 Genomes, согласно которой в европейской популяции распространенность аллеля С составляет 88%, аллеля G — 12%; на долю гомозигот приходится 76.9% популяции, G — 22.1%, GG — 1%.

В результате статистической обработки полученных данных взаимосвязи полиморфизма изучаемого гена с изменениями массы тела, окружности талии и бедер в исследуемых группах не наблюдалось ( $p>0.05$ ). Также при анализе изменений показателей биоимпедансометрии не было выявлено взаимосвязи между полиморфизмом rs1801282 PPARG и динамикой жировой массы и общей воды в организме ( $p>0.05$ ). Однако среди пациентов, получающих метформин на фоне диетотерапии, носители мутантного аллеля G характеризовались более выраженным набором активной клеточной массы ( $1.28\pm 0.51\%$  против  $0.36\pm 0.37\%$ ,  $p=0.021$ ; табл. 1, рис. 2). В группе диетотерапии аллель G не влиял на изменения активной клеточной массы среди пациентов ( $p>0.05$ ; табл. 2).

### Обсуждение

Огромное значение определение полиморфизма PPARG приобрело в области генетики питания, при этом данные о влиянии мутантного аллеля G на исходы диетотерапии неоднозначны. По данным

Таблица 1 / Table 1

Относительное содержание активной клеточной массы среди пациентов с НУО, принимавших метформин на фоне диетотерапии, в зависимости от полиморфизма rs1801282 PPARG  
Changes in body cell mass among patients with early carbohydrate metabolism disorders taking metformin during diet therapy depending on the rs1801282 PPARG polymorphism

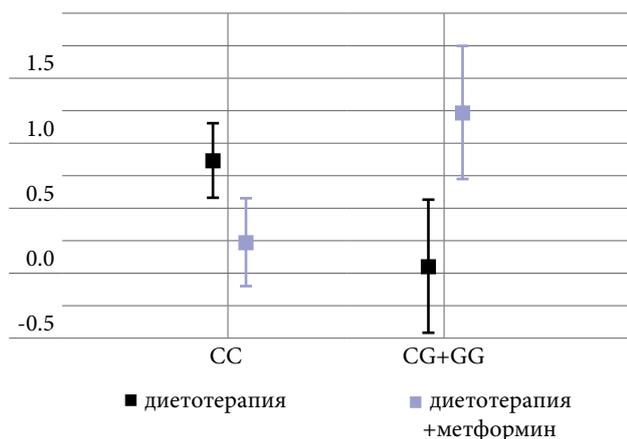
Генотип	Активная клеточная масса, %		
	в начале терапии	через 3 месяца	$\Delta$
CC	42.28±0.72 (SD=2.68)	42.64±0.63 (SD=2.35)	0.36±0.37 (SD=1.37)
CG/GG	40.74±1.38 (SD=4.37)	42.02±1.49 (SD=4.73)	1.28±0.51 (SD=1.59)

Таблица 2 / Table 2

**Относительное содержание активной клеточной массы среди пациентов с НУО, находившихся только на диетотерапии, в зависимости от полиморфизма rs1801282 PPARG**

*Changes in body cell mass among patients with early carbohydrate metabolism disorders who were only on diet therapy depending on the rs1801282 PPARG polymorphism*

Генотип	Активная клеточная масса, %		
	в начале терапии	через 3 месяца	Δ
CC	42.64±0.58 (SD=3.1)	43.56±0.62 (SD=3.36)	0.92±0.27 (SD=1.44)
CG/GG	43.14±1.19 (SD=3.96)	43.19±1.26 (SD=4.18)	0.05±0.48 (SD=1.61)



**Рисунок 2. Динамика содержания активной клеточной массы (%) среди пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, получавших различные варианты терапии в зависимости от полиморфизма rs1801282 PPARG.**

*Figure 2. Dynamics of body cell mass (%) among patients with early carbohydrate metabolism disorders on various types of therapy depending on the rs1801282 PPARG polymorphism*

исследований, проведённых в бразильской и центрально-европейской популяциях, снижение жировой массы тела в ответ на общепринятую при избыточной массе тела диетотерапию, длящуюся на протяжении трёх месяцев, было более выражено у носителей аллеля G, чем у CC-гомозигот [17,18]. Противоположные результаты показало исследование Matsuo et al.: аллель G чаще встречалась среди пациентов, резистентных к диетотерапии [19]. Однако мы не обнаружили влияния мутантного аллеля G на изменения жирового компонента и массы тела в целом через 3 месяца от начала наблюдения за пациентами, находящимися исключительно на диетотерапии. Это, возможно, объясняется тем, что аллель G не оказывает влияния на краткосрочные результаты диетотерапии, но способствует изменению композиционного состава тела при более длительном применении диетотерапии.

Особое внимание ученых обращает на себя изучение эффекта диетотерапии в сочетании с сахароснижающими препаратами в зависимости от варианта rs1801282 PPARG. Несмотря на то, что в значительной части работ изучалась ассоциация данного полиморфизма с результатами терапии тиазолидиндионами [20], имеется ряд исследований, в которых изучалось влияние rs1801282 PPARG на эффективность лечения метформином. В исследовании DPP среди пациентов, получающих терапию

метформином и соблюдающих общепринятую при избыточной массе тела диету, носители аллеля G имели более выраженное снижение массы тела, чем гомозиготы CC; также при наличии аллеля G отмечалось снижение количества жировой массы тела, у носителей CC данный эффект сочетанной терапии не проявлялся [21]. Данные, полученные при DPP, подтверждаются исследованием, ранее проведённым Masud S, Ye S., согласно которому среди людей, соблюдающих диету и получающих терапию метформином, снижение массы тела происходило более выражено у носителей G-аллеля [22]. Мы не обнаружили различий в изменении жировой массы и массы тела в целом между пациентами с различными вариантами rs1801282 PPARG при добавлении метформина к диетотерапии, однако нами было обнаружено влияние аллеля G на изменение количества активной клеточной массы при приеме метформина, что ранее не оценивалось при проведении иных исследований. Известно, что величина активной клеточной массы отражает количество метаболически активных тканей (клеток нервной системы, внутренних органов, мышечной ткани) и характеризует достаточность белкового компонента питания. Таким образом, увеличение содержания активной клеточной массы при добавлении метформина носителям мутантного аллеля G rs1801282 PPARG является признаком усиления анаболических процессов в организме, улучшения физической работоспособности пациентов уже на ранних сроках назначения препарата.

Данное исследование ограничено длительностью проведения и отражает краткосрочные изменения в составе тела пациентов при различных вариантах терапии. Дальнейшее наблюдение за пациентами и увеличение выборки поможет уточнить влияние мутантного аллеля G на изменения композиционного состава тела пациентов при различных вариантах терапии НУО на различных сроках терапии.

#### Выводы:

1. Изменение количества жировой ткани, а также общей воды в организме при приёме метформина на фоне диетотерапии через три месяца от начала лечения не связано с носительством аллеля G rs1801282 PPARG среди пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена.

2. Набор активной клеточной массы отмечается среди носителей аллеля G rs1801282 PPARG при добавлении метформина к общепринятой диете через три месяца от начала терапии ранних нарушений углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019; 22(1S1):1-144. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26(1):107-139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472.
3. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10):2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
4. Bankura B, Das M, Pattanayak A, Adhikary B, Bhattacharjee R, et al. Inter-patient Variability in Clinical Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in West Bengal, India. *Journal of Metabolic Syndrome*. 2016;(5):2. DOI: 10.4172/2167-0943.1000198.
5. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(5):922-33. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.015.
6. Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021; 114:154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.
7. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. *Nutr J*. 2014; 13:17. DOI: 10.1186/1475-2891-13-17.
8. Yahaya TO, Salisu TF. A Review of Type 2 Diabetes Mellitus Predisposing Genes. *Curr Diabetes Rev*. 2019; 16(1):52-61. DOI: 10.2174/1573399815666181204145806.
9. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет*. 2015; 18(4):28-34. DOI: 10.14341/DM7681
10. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. 1998; 101(6):1354-61. DOI: 10.1172/JCI1235.
11. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Hassani Doabsari M, Heshmatzad K, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1):12764. DOI: 10.1038/s41598-020-69363-7.
12. Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes — are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 382(1):726-739. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.002.
13. Leońska-Duniec A, Ahmetov II, Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity — an overview of human studies. *Biol Sport*. 2016; 33(3):207-14. DOI: 10.5604/20831862.1201052.
14. Castro GV, Latorre AFS, Korndorfer FP, de Carlos Back LK, Lofgren SE. The Impact of Variants in Four Genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in Overweight and Obesity in a Large Sample of the Brazilian Population. *Biochem Genet*. 2021; 59(6):1666-1679. DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019; 22(1S1):1-144. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1
2. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26(1):107-139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472.
3. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10):2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
4. Bankura B, Das M, Pattanayak A, Adhikary B, Bhattacharjee R, et al. Inter-patient Variability in Clinical Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in West Bengal, India. *Journal of Metabolic Syndrome*. 2016;(5):2. DOI: 10.4172/2167-0943.1000198.
5. Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(5):922-33. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.015.
6. Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021; 114:154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.
7. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. *Nutr J*. 2014; 13:17. DOI: 10.1186/1475-2891-13-17.
8. Yahaya TO, Salisu TF. A Review of Type 2 Diabetes Mellitus Predisposing Genes. *Curr Diabetes Rev*. 2019; 16(1):52-61. DOI: 10.2174/1573399815666181204145806.
9. Kononenko I.V., Mayorov A.Yu., Koksharova E.O., Shestakova M.V. Pharmacogenetics of hypoglycemic agents. *Diabetes mellitus*. 2015; 18(4):28-34. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM7681
10. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. 1998; 101(6):1354-61. DOI: 10.1172/JCI1235.
11. Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, Hassani Doabsari M, Heshmatzad K, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020; 10(1):12764. DOI: 10.1038/s41598-020-69363-7.
12. Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes — are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 382(1):726-739. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.002.
13. Leońska-Duniec A, Ahmetov II, Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity — an overview of human studies. *Biol Sport*. 2016; 33(3):207-14. DOI: 10.5604/20831862.1201052.
14. Castro GV, Latorre AFS, Korndorfer FP, de Carlos Back LK, Lofgren SE. The Impact of Variants in Four Genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in Overweight and Obesity in a Large Sample of the Brazilian Population. *Biochem Genet*. 2021; 59(6):1666-1679. DOI: 10.1007/s10528-021-10079-2.

15. Bordoni L, Marchegiani F, Piangerelli M, Napolioni V, Gabbianelli R. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *IUBMB Life*. 2017; 69(2):108-115. DOI: 10.1002/iub.1596.
16. Wang X, Liu J, Ouyang Y, Fang M, Gao H, Liu L. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR $\gamma$ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*. 2013; 8(8):e71985. DOI: 10.1371/journal.pone.0071985.
17. Rodrigues APS, Rosa LPS, Silveira EA. PPARC2 Pro12Ala polymorphism influences body composition changes in severely obese patients consuming extra virgin olive oil: a randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:52. DOI: 10.1186/s12986-018-0289-4.
18. Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyzanowska-Jankowska P, Mądry E, Walkowiak J, Bajerska J. PPARC and FTO polymorphism can modulate the outcomes of a central European diet and a Mediterranean diet in centrally obese postmenopausal women. *Nutr Res*. 2019; 69:94-100. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.005.
19. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, et al. PPARC genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(10):1924-31. DOI: 10.1038/oby.2009.199.
20. Pearson ER. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106(2):329-337. DOI: 10.1002/cpt.1484.
21. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, Hanson RL, Kahn SE, et al. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2007; 50(12):2451-60. DOI: 10.1007/s00125-007-0826-6.
22. Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*. 2003; 40(10):773-80. DOI: 10.1136/jmg.40.10.773.
15. Bordoni L, Marchegiani F, Piangerelli M, Napolioni V, Gabbianelli R. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *IUBMB Life*. 2017; 69(2):108-115. DOI: 10.1002/iub.1596.
16. Wang X, Liu J, Ouyang Y, Fang M, Gao H, Liu L. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR $\gamma$ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. *PLoS One*. 2013; 8(8):e71985. DOI: 10.1371/journal.pone.0071985.
17. Rodrigues APS, Rosa LPS, Silveira EA. PPARC2 Pro12Ala polymorphism influences body composition changes in severely obese patients consuming extra virgin olive oil: a randomized clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:52. DOI: 10.1186/s12986-018-0289-4.
18. Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyzanowska-Jankowska P, Mądry E, Walkowiak J, Bajerska J. PPARC and FTO polymorphism can modulate the outcomes of a central European diet and a Mediterranean diet in centrally obese postmenopausal women. *Nutr Res*. 2019; 69:94-100. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.005.
19. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, et al. PPARC genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(10):1924-31. DOI: 10.1038/oby.2009.199.
20. Pearson ER. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 106(2):329-337. DOI: 10.1002/cpt.1484.
21. Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, Hanson RL, Kahn SE, et al. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*. 2007; 50(12):2451-60. DOI: 10.1007/s00125-007-0826-6.
22. Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*. 2003; 40(10):773-80. DOI: 10.1136/jmg.40.10.773.

#### Информация об авторах

**Валеева Фариды Вадутовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val\_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

**Медведева Мария Сергеевна**, аспирант кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, medvmaria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8891-5114>

**Хасанова Камиля Булатовна**, аспирант кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, kamilya\_khasanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

**Турцева Татьяна Сергеевна**, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tansubb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0358-0891>

**Ыылмаз Татьяна Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tsmetannikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0003-1283>

#### Information about the authors

**Farida V. Valeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val\_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

**Maria S. Medvedeva**, PhD-fellow of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, medvmaria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8891-5114>

**Kamilya B. Khasanova**, PhD-fellow of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, kamilya\_khasanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

**Tatyana S. Turtseva**, Resident of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tansubb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0358-0891>

**Tatyana S. Yilmaz**, PhD, Associate Professor of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tsmetannikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0003-1283>

**Вклад авторов:**

Ф.В. Валеева — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

М.С. Медведева — набор и ведение пациентов, проведение генетической части исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи;

К.Б. Хасанова — проведение генетической части исследования, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи;

Т.С. Турцева — проведение инструментальной части исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Т.С. Йылмаз — набор и ведение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Authors' contribution:**

Farida V. Valeeva — research design, review of publications, writing the text of the article;

Maria S. Medvedeva — recruitment and management of patients, genetic part of the study, statistical analysis, writing the text of the article;

Kamilya B. Khasanova — genetic part of the study, statistical analysis, writing the text of the article

Tatyana S. Turtseva — instrumental part of the study, review of publications;

Tatyana S. Yilmaz — recruitment and management of patients, review of publications, writing the text of the article.

**Conflict of interest**

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 12.07.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 17.09.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 12.10.2021*

Обзор  
УДК 616.079.4  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-36-45>

## Сосудистые аномалии, визуализированные при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, — случайные находки или непосредственные причины возникновения болевого синдрома? (тематический обзор)

Н.К. Арутюнова<sup>1</sup>, Л.В. Арасланова<sup>1,2</sup>, В.А. Рябченко<sup>1,2</sup>, Е.А. Писаренко<sup>1</sup>, Е.И. Тер-Ананьянц<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Виктория Александровна Рябченко, [vic.koreneva@gmail.com](mailto:vic.koreneva@gmail.com)

**Аннотация. Резюме.** Патология ветвей брюшной аорты может вызывать абдоминальную ишемию, прогрессирующие патологические изменения органов брюшной полости на этом фоне и хронический болевой синдром. Причины возникновения хронического абдоминального синдрома ишемического характера можно разделить на атеросклеротические и «неатеросклеротические». Атеросклероз непарных ветвей брюшной аорты подразумевает стеноз или окклюзию артериального сосуда. Другие причины включают фиброзно-мышечную дисплазию, васкулиты (Такаясу, сегментарный артериальный медиолиз) и синдром внешней компрессии чревного ствола. Эти синдромы (патогенез некоторых из них остается спорным) приводят к возникновению неспецифических жалоб, таких как боли в животе, потеря веса и т.д. Цифровая субтракционная ангиография или дуплексное ультразвуковое исследование могут предоставить гемодинамическую информацию в случаях сосудистой патологии этой области. Однако спиральная компьютерная томография во многих случаях является методом первого выбора, так как позволяет проводить комплексную оценку состояния сосудов и связанных с ней морфологических изменений внутренних органов. Структурные изменения, сопровождающие эти синдромы, могут также встречаться у пациентов, которые проходят обследование по другим причинам. Однако диагностику этих синдромов не следует проводить исключительно на основании результатов визуализации, следует сопоставлять выявленные находки с клиникой, что подразумевает тесный контакт лучевого диагноста и клинициста.

**Ключевые слова:** синдром хронической абдоминальной ишемии, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография, атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия, васкулит, синдром внешней компрессии чревного ствола, обзор.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Арутюнова Н. К., Арасланова Л. В., Рябченко В. А., Писаренко Е. А., Тер-Ананьянц Е. И. Сосудистые аномалии, визуализированные при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, — случайные находки или непосредственные причины возникновения болевого синдрома? Тематический обзор. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):36-45. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-36-45.

## Vascular abnormalities visualized by multislice computed tomography of the abdomen: accidental findings or immediate causes of pain syndrome? (topic review)

Н.К. Arutiunova<sup>1</sup>, L.V. Araslanova<sup>1,2</sup>, V.A. Riabchenko<sup>1,2</sup>, E.A. Pisarenko<sup>1</sup>, E.I. Ter-Ananiants<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Victoria A. Ryabchenko, [vic.koreneva@gmail.com](mailto:vic.koreneva@gmail.com)

**Abstract.** Abnormalities of the abdominal aorta branches may cause chronic mesenteric ischemia, progressive pathological changes of the internal organs in this setting, and chronic pain syndrome. The causes of chronic mesenteric ischemia may be divided into atherosclerotic and non-atherosclerotic. Atherosclerosis of the unpaired branches of the abdominal aorta involves stenosis or occlusion. Other causes include fibromuscular dysplasia, vasculitis (Takayasu, segmental mediolytic arteriopathy), and median arcuate ligament syndrome. These syndromes, the pathogenesis of some of which remains controversial, lead to nonspecific complaints such as abdominal pain, weight loss, and others. Digital subtraction angiography or duplex ultrasound may provide hemodynamic information in cases of vascular disease in this area. However, multislice spiral computed tomography is in many cases the first choice because it allows for a comprehensive assessment of the state of blood vessels and associated morphological changes of internal organs. Structural changes accompanying these syndromes can also occur in patients who are undergoing a medical

examination for other reasons. However, these syndromes should not be diagnosed solely on the basis of imaging; instead, the findings should be compared with the clinical presentation, which implies collaboration of radiologists and clinicians.

**Keywords:** chronic mesenteric ischemia, multislice spiral computed tomography angiography, atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, vasculitis, median arcuate ligament syndrome, review.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Arutiunova N. K., Araslanova L. V., Riabchenko V. A., Pisarenko E. A., Ter-Ananiants E. I. Vascular abnormalities visualized by multislice computed tomography of the abdomen: accidental findings or immediate causes of pain syndrome? (topic review). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):36-45. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-36-45.

### Введение

Синдром хронической абдоминальной ишемии (СХАИ), клинически проявляющийся порой неспецифическими жалобами на абдоминальную боль, возникающую после еды, потерю веса, адаптирующий режим питания пациентов, при дальнейшем развитии может прогрессировать в острую мезентериальную ишемию — довольно опасное и часто смертельное осложнение. Тем не менее СХАИ остаётся недооцененной, часто недиагностированной и недоленной болезнью, в основном из-за отсутствия соответствующей осведомленности в медицинском сообществе. Увеличение продолжительности жизни, частоты сердечно-сосудистых заболеваний среди пожилого населения, метаболических нарушений, вероятно, будут способствовать увеличению частоты СХАИ. Современные возможности лучевой диагностики, расширение показаний к исследованию увеличили вероятность более ранней и максимально точной диагностики заболевания и шансы на успешный исход лечения.

Цель обзора — осветить состояние проблемы СХАИ и современных возможностей лучевой диагностики, мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ с БУ) или мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ-А) для выработки междисциплинарных алгоритмов мониторинга данной группы пациентов, а также сопоставить данные о наиболее изученных аномалиях сосудов брюшной полости с их клинической картиной, анатомией и патогенезом, определить основные паттерны в помощь врачам лучевой диагностики, а также терапевтам, гастроэнтерологам, сосудистым хирургам и врачам общей практики и подчеркнуть ключевые моменты для эффективного взаимодействия лучевого диагноста и врачей других специальностей при работе с данной группой пациентов.

### Методы

Систематический обзор опубликованных исследований выполнялся в соответствии со стандартными рекомендациями. Поиск литературы в электронных базах данных проводился преимущественно в течение последних десяти лет по англоязычным и русскоязычным публикациям, включая системы PubMed, Google scholar, Google books, Ciberleninka. Поиск проводился, согласно вопросам, отвечающим цели исследования. Поисковые запросы в англоязычной версии включали chronic mesenteric ischemia, multislice spiral computed tomography angiography, atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, vasculitis, median arcuate ligament syndrome, в русскоязычных системах — синдром хронической абдоминальной ишемии, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография,

атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия, васкулиты, синдром внешней компрессии чревного ствола. Отбор статей проводился по четырём направлениям, таким как атеросклероз непарных ветвей брюшной аорты, фиброзно-мышечная дисплазия, васкулиты, синдром внешней компрессии чревного ствола. Перед включением статьи были проверены на предмет методологической обоснованности.

Сложности диагностики СХАИ связаны с неспецифическим характером симптомов, таких как боль в животе, потеря массы, нарушение стула, тошнота и других [1].

Выбирая оптимальный метод диагностики СХАИ, следует подчеркнуть, что широко используемое ультразвуковое исследование, помимо визуализации паренхиматозных органов, позволяет также определить кровотоки в сосудах, однако его применение ограничено в случаях, похожих на ишемическую сосудистую патологию брюшной полости, так как оно не даёт возможность оценить коллатеральный кровоток, состояние паренхиматозных органов в условиях болюсного контрастирования, состояние стенки кишечника [1, 2].

МСКТ с БУ или МСКТ-А признаны методами визуализации первой линии из-за её скорости, широкой доступности и способности диагностировать альтернативные причины боли в животе [3].

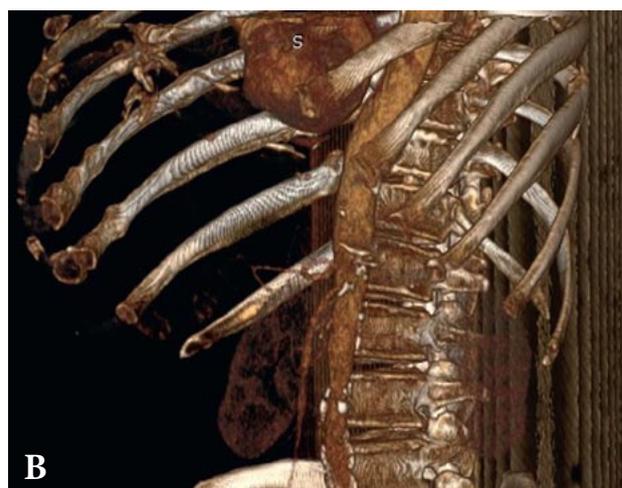
Техника исследования будет варьироваться в зависимости от выбранного протокола.

### Описание данного метода исследования

Пациент получает 500–800 мл перорального контрастного вещества (воды) для контрастирования желудка и тонкой кишки. В локтевую вену (18–20G) с помощью инжектора вводят 100–120 мл йод-содержащего контраста со скоростью 4–5 мл/сек. для адекватной оценки артериальной и венозной систем. Артериальную фазу (через 25–30 секунд после введения контрастного вещества) изображения получают от уровня выше чревного ствола до уровня общих подвздошных артерий, фазу воротной вены (через 60–70 сек. после введения контрастного вещества), получают от уровня выше диафрагмы до уровня ниже уровня лобкового сочленения [4, 5].

Сбор и анализ данных изображения анализируются на специальной рабочей станции, используя двухмерные (2D) многоплоскостные изображения, а также проекцию максимальной интенсивности (MIP) и объёмный рендеринг (VR) для 3D-изображений сосудов [6, 7].

Интерпретация изображения МСКТ-А оценивается на предмет наличия стеноза или окклюзии артерии. Например, окклюзия сосуда определяется как полное отсутствие контрастирования просвета, гемодинамически значимый стеноз сосудов определяется как уменьшение диаметра



**Рисунок 1. КТ-признаки атеросклеротического стеноза чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Пациент, 64 года, боли в животе, неустойчивый стул. Стеноз чревного ствола до 60%, стеноз верхней брыжеечной артерии до 60% (А, В). Данные из архива авторов.**

*Figure 1. CT findings are consistent with atherosclerotic stenosis of the celiac trunk and superior mesenteric artery. Patient, 64 years old, abdominal pain, diarrhea. Celiac trunk stenosis up to 60%, superior mesenteric artery stenosis up to 60% (A, B). The authors' archive data.*

просвета >50%, гемодинамически незначимый стеноз определяется как уменьшение диаметра просвета <50% [6].

Есть и другая точка зрения. У пациентов с симптомами абдоминальной ишемии с поражением одного сосуда чревного ствола или верхней брыжеечной артерии стеноз  $\geq 70\%$  может считаться значимым. У симптомных пациентов с обширным поражением верхней брыжеечной артерии и ее ветвей стеноз  $\geq 50\%$  может считаться значимым [8].

К наиболее распространенным вторичным признакам ишемии на компьютерно-томографических изображениях относятся утолщение стенки кишечника, очаговое отсутствие контрастирования стенок кишечника, дилатация кишечника, асцит, пневматоз кишечника, свободный газ в брюшной полости, инфаркт паренхиматозных органов [8]. Общими противопоказаниями для проведения МСКТ с БУ относятся беременность, предыдущие тяжелые реакции на контрастные вещества, клаустрофобия, отсутствие контакта с пациентом [7, 9, 10].

Прямого сравнения методов визуализации МСКТ с БУ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для брыжеечных сосудов не публиковалось, но для почечных артерий было показано превосходство МСКТ-А над МРТ-ангиографией с контрастным усилением [9]. Чувствительность МСКТ-ангиографии для диагностики мезентериальной ишемии 100%, специфичность 95–100% [1].

### Основные причины СХАИ

Хронический ишемический абдоминальный синдром включает ишемию вследствие стеноза или окклюзии сосуда, васкулиты (эндоартериит Такаясу, сегментарный артериальный медиолит (САМ)), синдром компрессии чревного ствола [11].

Основная причина возникновения боли — ишемия внутренних органов вследствие как прямого ишемического воздействия с последующим высвобождением медиаторов боли, так и «синдрома обкрадывания»,

с сопутствующими патогенетическими механизмами возникновения боли [12, 13].

### Атеросклеротические изменения брыжеечных артерий

Наиболее частой причиной хронической ишемии кишечника является атеросклеротическая окклюзия или тяжелый стеноз брыжеечных артерий. Стеноз >50% присутствует у 18% пациентов старше 65 лет, однако только часть из них имеют симптомы [14].

Примерно у 50% пациентов с атеросклеротическим поражением периферических сосудов или сосудов сердца определяется поражение непарных ветвей брюшной аорты [15]. Так по данным G. Krishnamurthy et al. у 20,4% пациентов с ишемической болезнью сердца при ангиографии выявляются клинически значимые стенозы двух и более мезентериальных артерий [16]. Частота атеросклероза ветвей брюшной аорты у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей оценена в небольшом количестве работ, по некоторым данным она достигает 60–100% и коррелирует с выраженностью стеноза в обоих сосудистых бассейнах [17, 18].

Симптомы чаще возникают после еды, что связано с усилением кровотока и определяются классической клинической триадой, состоящей из постпрандиальной абдоминальной боли, потери веса и отказа от пищи, которая присутствует почти у половины пациентов с хронической ишемией брыжейки [19, 20]. Три основные непарные артерии, которые отходят от брюшной аорты, — чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия (ВБА) и нижняя брыжеечная артерия (НБА). Поскольку коллатеральное кровообращение присутствует на нескольких уровнях, пациенты могут не испытывать симптомов даже при стенозах в нескольких артериях одновременно. Когда ВБА окклюзирована, панкреатодуоденальные артерии снабжают кишечник через печеночные и гастродуоденальные артерии,

при окклюзии чревного ствола и ВБА кровоснабжение тонкого кишечника происходит из бассейна НБА через левую колическую ветвь. Симптомы обычно возникают при стенозе и/или окклюзии двух или более сосудов, хотя существуют и исключения из этого правила [21, 22].

Диагностика при КТ-ангиографии обычно не вызывает затруднений. Чаще атеросклеротические отложения локализируются в устье чревного ствола и верхней брыжечной артерии [22].

Клинический пример из архива авторов представлен на рис. 1.

#### Фиброзно-мышечная дисплазия

К неатеросклеротическим причинам структурных изменений сосудистой стенки относится фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) — редкая, но хорошо известная причина хронической ишемии брыжейки [23].

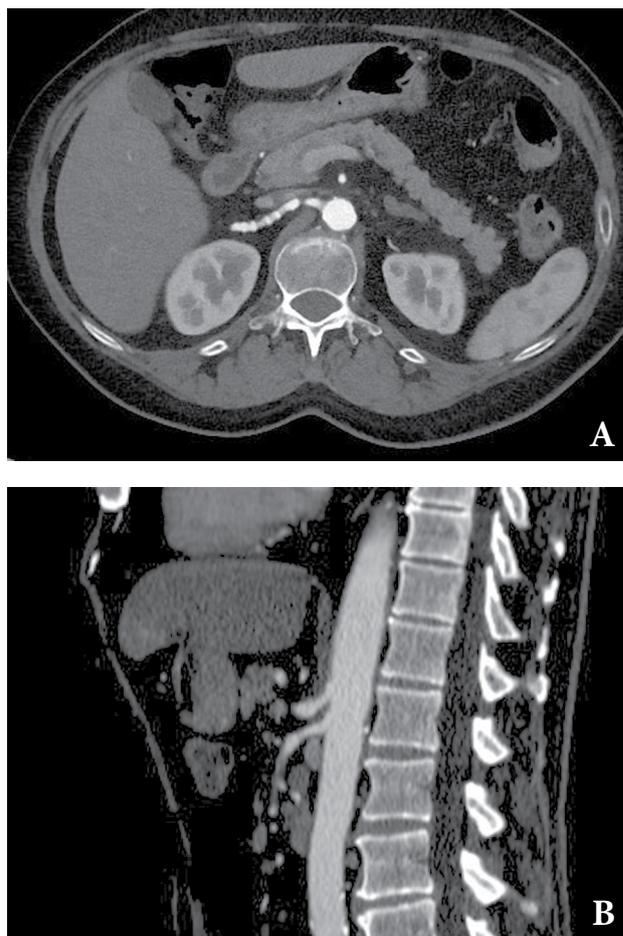
ФМД представляет собой гетерогенную группу сосудистых поражений, характеризующихся идиопатической, невоспалительной и неатеросклеротической ангиопатиями артерий малых и средних размеров [23, 24]. Распространённость данного заболевания неизвестна. Чаще всего встречается у молодых женщин в возрасте от 30 до 50 лет [25, 26].

ФМД может протекать бессимптомно. При наличии симптомов таковые чаще связаны с патологией почечных артерий (гипертензия или недостаточность из-за стеноза почечной артерии) вследствие поражения сонной и позвоночной артерий (пульсирующий шум в ушах, транзиторная ишемическая атака, инсульт), поражения коронарной артерии (стенокардия, инфаркт [26, 27, 28]). Выраженные клинические проявления ишемии брыжейки, инфаркт брыжейки, возникают редко, из-за развития коллатерального кровоснабжения [28].

Структурные изменения стенки связаны с фиброзным или фиброзно-мышечным её утолщением. Может быть поражен любой слой стенки сосуда — интима, медиа или адвентиция, без признаков воспаления [25, 26, 29, 30].

Наиболее часто, в 90–95% случаев, поражается медиа. В результате развивается стеноз артерии, чаще — на коротком протяжении, с участками расширения (небольшие аневризмы). Реже возникает равномерный стеноз стенки сосуда. ФМД «ослабляет» стенку сосуда, что располагает к формированию расслоений [26, 31].

Может поражать любую артерию среднего калибра, чаще характеризуется двухсторонней локализацией (например, при поражении почечных артерий) с вовлечением нескольких артерий. Осложнения — самопроизвольное расслоение, дистальная эмболизация (тромба, образовавшегося при аневризме), кровоизлияние. Золотым стандартом диагностики ФМД остаётся цифровая субтракционная ангиография, поскольку позволяет визуализировать небольшие или периферические поражения. Характерным признаком, особенно у более распространенного медиального подтипа, является чередование стенозов и дилатаций, вызывающих формирование рентгенологического симптома «нити бус». Реже, при интимальном и адвентициальном типах, имеется очаговый концентрический стеноз протяжённых сегментов или дивертикулярное выпячивание. Преимуществом применения МСКТ и МРТ является возможность оценить



**Рисунок 2.** КТ-картина фиброзно-мышечной дисплазии (ФМД) с вовлечением почечных артерий, аневризмой чревного ствола (А) и стенозом верхней брыжечной артерии (В) у пациента 65 лет с признаками абдоминальной ишемии. Данные из архива авторов.  
*Figure 2.* CT findings are consistent with fibromuscular dysplasia (FMD) renal arteries (A), celiac trunk aneurysm and stenosis of the superior mesenteric artery in a 65-year-old patient with symptoms (B). The authors' archive data.

ишемическое повреждение органов брюшной полости [28, 31, 32].

Типичные ангиографические признаки включают сосудистые петли, веретенообразную сосудистую эктазию, симптом «нити бус», стенозы. На рис. 2 приведен пример картины ФМД из архива авторов.

Дифференциальный диагноз при визуализации включает атеросклероз, обычно в начале или в проксимальной части артерии — васкулиты, повышенное СОЭ +/- лихорадка, травматическое ятрогенное повреждение сосудов (вероятен сегментарный артериальный медиолиз) [26, 28, 31].

#### Артериит Такаюса

Среди васкулитов и заболеваний соединительной ткани наиболее частым состоянием, вызывающим хроническую абдоминальную ишемию является артериит Такаюса [33]. Артериит Такаюса (АТ), также известный

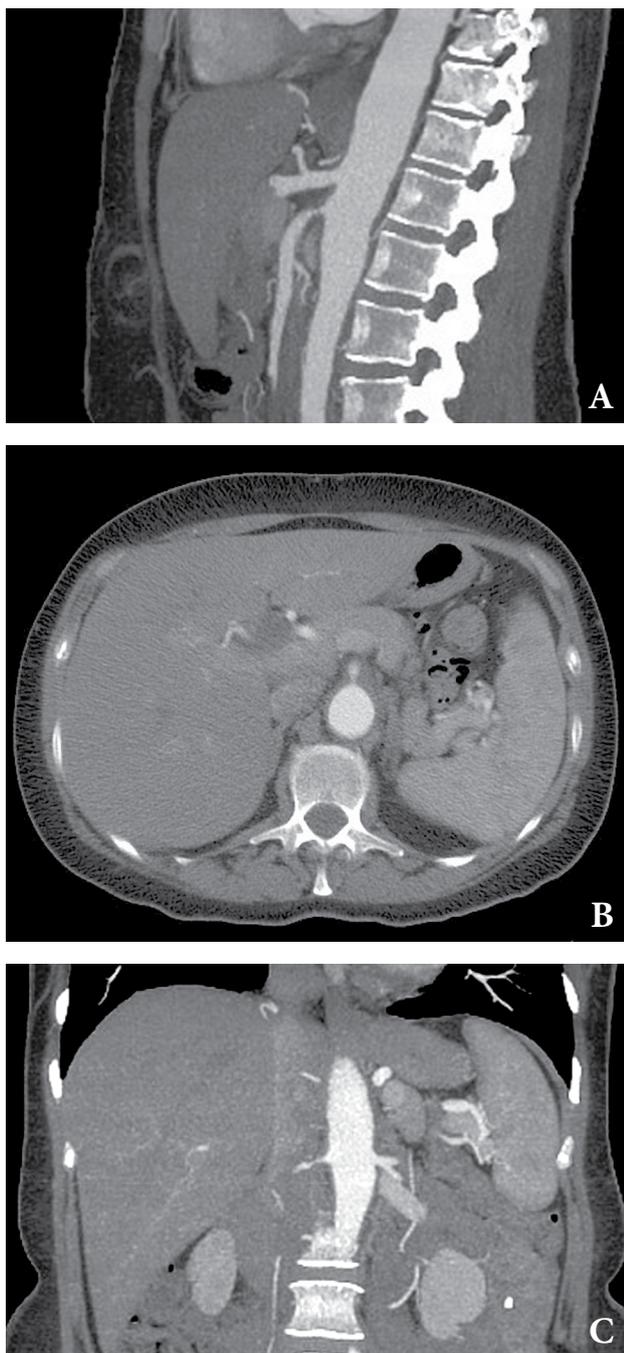


Рисунок 3. КТ-признаки артериита Такаясу.

Пациентка, 37 лет, перемежающаяся боль в животе.

Признаки утолщения стенки грудной и брюшной аорты (А), стеноз до 60% ВБА (А, В) и правой почечной артерии (С).

Случай любезно предоставлен доктором Мэтью Лукисом, Radiopaedia.org, rID: 52141.

*Figure 3. CT-findings are consistent with Takayasu arteritis. Female, 50 y.o. Intermittent abdomen pain. Wall thickening of the abdominal aorta, approximately 60% stenosis of the superior mesenteric artery (A) and right renal artery (C).*

*Case courtesy of Dr Matthew Lukies, Radiopaedia.org, rID: 52141.*

как идиопатическая артериопатия, представляет собой гранулематозный васкулит крупных сосудов, который преимущественно поражает аорту и её основные ветви, также могут вовлекаться легочные и коронарные артерии [34, 35]. Точная причина неизвестна, однако считается, что эта патология похожа на гигантоклеточный артериит. Среди больных преобладают женщины (<50 лет). Типичный возраст манифестации симптомов 15–30 лет. Некоторые исследователи отмечают факты географического совпадения случаев туберкулеза и артериита Такаясу, что предполагает наличие связи между ними. Возможно, туберкулез вызывает иммуноопосредованную реакцию крупных сосудов. Эта гипотеза, тем не менее, остается спорной [34].

#### Классификация артериита Такаясу (Numano) [36]:

1. Тип I — поражение только ветвей дуги аорты.
2. Тип Iа — поражение восходящего отдела и/или дуги аорты. Ветви дуги аорты также могут быть поражены. Остальная часть аорты не поражена.
3. Тип Iib — поражение нисходящего отдела грудной аорты с/без поражения восходящего отдела и дуги аорты или ее ветвей. Брюшная аорта не поражена.
4. Тип III — поражение нисходящего отдела грудной аорты, брюшной аорты и/или почечных артерий. Восходящий отдел и дуга аорты с ее ветвями не поражены.
5. Тип IV — поражение только брюшной аорты и/или почечных артерий.
6. Тип V — генерализованный тип, сочетание признаков других типов.

Поражение коронарных и лёгочных артерий должно обозначаться в виде С(+) или Р(+) соответственно.

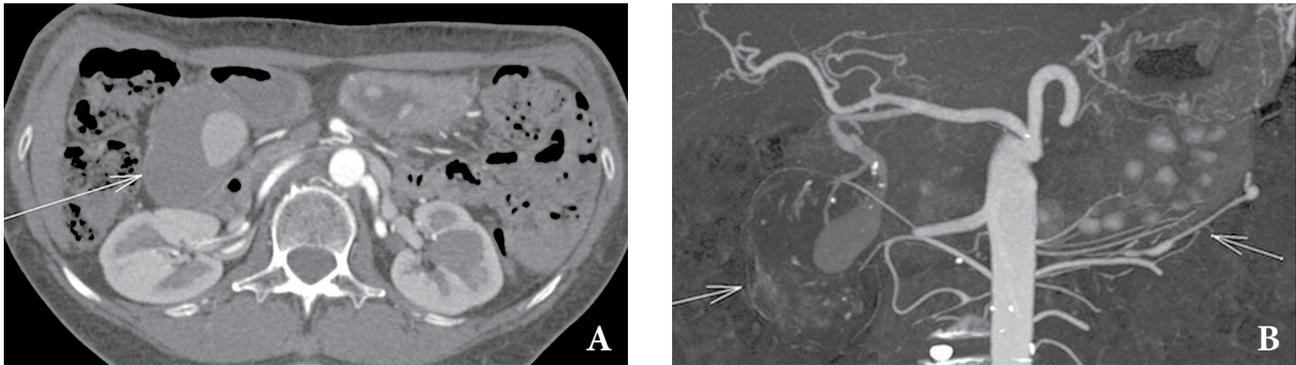
Клиническая картина включает разнообразные ишемические симптомы из-за стеноза или тромбообразования. Начальные проявления обычно манифестируют с недомогания, лихорадки, ночного потоотделения, потери веса и артралгии. Часто возникает анемия с повышенными маркерами воспаления. Эта фаза постепенно проходит с началом хронической фазы, которая характеризуется воспалительными и облитерирующими изменениями в аорте и ее ветвях. Периферический пульс часто снижается или отсутствует, что дало ему альтернативное название «болезнь без пульса».

КТ-картина представляет равномерное, протяжённое утолщение стенки, в активной острой фазе может присутствовать усиленное контрастирование стенок, стенозы, окклюзии основных ветвей аорты, аневризматическая дилатация аорты или ее ветвей формирование псевдоаневризмы [37, 38, 39].

На рисунке 3 приведен пример КТ-картины артериита Такаясу.

#### Артериальный сегментарный медиолиз

К группе редких васкулитов, приводящих к хронической абдоминальной ишемии, относится также сегментарный артериальный медиолиз (САМ) — редкая артериопатия [9]. Основным гистологическим процессом САМ является лизис гладкой мускулатуры артериальной стенки, что приводит к интрамуральному кровоизлиянию,



**Рисунок 4. Сегментарный артериальный медиолиз, женщина 64 лет.**  
КТ-ангиограмма показывает большую аневризму гастродуоденальной артерии (А, В, длинная стрелка) и симптом «нити бус» (В, короткая стрелка).

Случай любезно предоставлен доктором Томасом Сноу, Radiopaedia.org, rID: 30333

**Figure 4.** Segmental arterial mediolysis. CT aortogram shows large gastroduodenal artery aneurysm (A, B, long arrows) and string-of-beads appearance of left gastroepiploic artery (B, short arrow).

Case courtesy of Dr Thomas Snow, Radiopaedia.org, rID: 30333.

мешковидным или расслаивающим аневризмам, тромбозу и кровоизлиянию [40, 41].

САМ чаще всего поражает ветви среднего размера верхней брыжеечной артерии. Этиология неизвестна, но наблюдалась связь с эпизодами сужения внутренних сосудов (например, шок, гипоксия, недавняя обширная операция, инфузия вазопрессоров) [40, 42, 43]. Существует некоторое гистологическое сходство с ФМД, которая является дифференциальным диагнозом, но клинические признаки и распределение поражения обычно характерны.

В последнее время количество случаев увеличилось благодаря более широкому использованию компьютерной томографической ангиографии и повышению осведомленности в радиологическом сообществе. Заболеваемость может достигать 1 на 100 000 в год [40, 43].

Типичны боли в животе, вздутие, в тяжёлых случаях шок, падение гематокрита. У пациентов среднего возраста с нетравматическим спонтанным брыжеечным кровоизлиянием сегментарный артериальный медиолиз является наиболее вероятной первопричиной. Смертность в острых случаях составляет 50% [43].

КТ-картина характеризуется веретенообразными аневризмами, стенозами, расслоениями и окклюзиями артерий. Характерна последовательность аневризм и стенозов, вид «нити бус», распределение имеет тенденцию избегать бифуркаций [42].

Пример представлен на рисунке 4.

#### Синдром срединной дугообразной связки

К причинам внешнего воздействия на сосуды брюшной полости, вызывающего симптомы абдоминальной ишемии, относится синдром срединной дугообразной связки (синдром Данбара, или синдром Харджола-Марабле), который характеризуется внешней компрессией чревного ствола сухожилием ножек диафрагмы [44]. Существуют разногласия по поводу того, что считать заболеванием, а что — вариантной анатомией, так как данную

аномалию можно обнаружить у бессимптомных пациентов [45, 46].

У 10–24% обследованных связка может проходить кпереди от артерии; у некоторых из них связка приводит к сдавлению ЧС, нарушая кровоток и провоцируя симптомы [47]. Выраженная компрессия развивается примерно у 1% пациентов и сохраняется во время вдоха [48]. Чаще встречается у женщин (средний возраст — 30–50 лет), у худых пациентов [46]. Клинически проявляется хронической болью в животе, особенно после приема пищи, боль носит позиционный характер, усиливается в положении лежа на спине, на высоте выдоха, также может присутствовать тошнота/рвота, потеря веса [46].

Предполагается, что этиология боли в животе является ишемической из-за нарушения кровотока, вызванного сдавлением. Альтернативно был предложен вклад нейротического компонента, связанного с воздействием на чревное сплетение [46].

КТ-картина компрессии чревного ствола включает очаговое сужение верхней части проксимального отдела чревного ствола, образуя крючковидный или J-образный вид, признаки развития коллатералей, отсутствие сопутствующего атеросклероза. При КТ-ангиографии дополнительно оценивают постстенотическую дилатацию, ветви чревного ствола (гастродуоденальная и общая печеночная артерия), утолщение средней дугообразной связки. Толщина средней дугообразной связки более 4 мм считается аномальной [46].

Фаза дыхания часто оказывает значительное влияние на степень сужения чревного ствола. Чаще всего стеноз усиливается в конце выдоха и уменьшается в конце вдоха. Поэтому рекомендуется визуализировать во время конечного вдоха, чтобы уменьшить вероятность обнаружения клинически незначительного сужения (ложноположительного) [49, 50]. Примеры компрессионного стеноза чревного стола, а также сочетанной сосудистой патологии из архива авторов приведены на рис. 5 и 6.

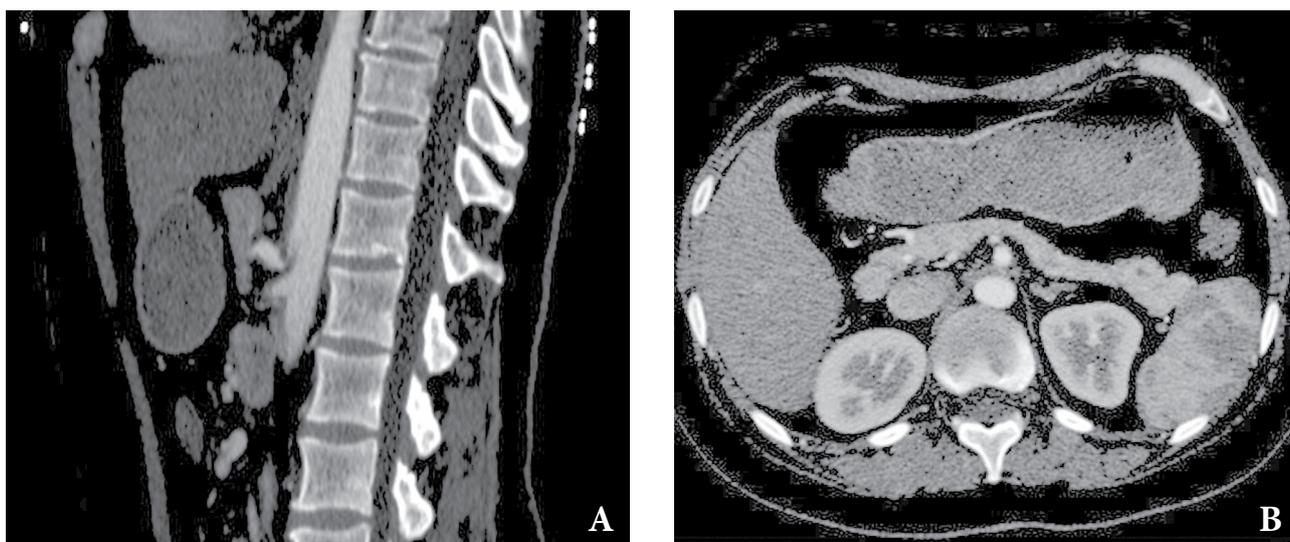


Рисунок 5. КТ-признаки компрессии чревного ствола дугообразной связкой.

Пациентка, 38 лет, хронические абдоминальные боли до 8–9 баллов, согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Стеноз чревного ствола до 75% в устье, характерный изгиб чревного ствола в виде «крючка», постстенотическая дилатация (А), срединная дугообразная связка, сдавливающая основание чревного ствола (В).

*Figure 5. CT findings are consistent with median arcuate ligament syndrome. a 38-year-old woman with chronic abdominal pain up to 8-9 points accessed by VAS. Stenosis of the celiac trunk up to 75% at the orifice, characteristic bending of the celiac trunk in the form of a "hook", post-stenotic dilatation (A), median arcuate ligament, compressing the base of the celiac trunk*



Рисунок 6. КТ-признаки сочетанной патологии компрессии чревного ствола дугообразной связкой и атеросклероз ветвей брюшной аорты. Пациентка, 68 лет, хронические абдоминальные боли, в последнее время отмечает усиление боли после еды, похудание, отсутствие аппетита. Стеноз чревного ствола до 50% в устье, характерный изгиб чревного ствола в виде «крючка» с наличием кпереди от изгиба утолщенной дугообразной связки (А, В), срединная дугообразная связка, сдавливающая основание чревного ствола (В), стеноз ВБА в проксимальном сегменте за счет мягкой циркулярной атеросклеротической бляшки (С).

*Figure 6. CT findings are consistent with CT signs of combined pathology of compression of the celiac trunk by the arcuate ligament and atherosclerosis of the branches of the abdominal aorta. A 68-year-old female patient with chronic abdominal pain has recently noted an increase in pain after eating, weight loss, and a lack of appetite. Celiac trunk stenosis up to 50% at the orifice, characteristic bend of the celiac trunk in the form of a "hook" with the presence of a thickened arcuate ligament anterior to the bend (A, B), median arcuate ligament, compressing the base of the celiac trunk (B), SMA stenosis in the proximal segment behind account of a soft circular atherosclerotic plaque (C).*

### Заключение

МСКТ с болюсным усилением или МСКТ-ангиография является предпочтительным методом для диагностики структурных изменений при болевом синдроме и подозрении на хроническую абдоминальную ишемию, так как позволяет детально оценить состояние сосудов, а также изменения внутренних органов постишемического характера.

При неспецифических жалобах со стороны желудочно-кишечного тракта в виде хронического болевого синдрома после еды, похудания и других при отсутствии чёткой

причинно-следственной связи с патологией внутренних органов следует в том числе исключить синдром хронической абдоминальной ишемии.

Клиницистам следует обсуждать диагностическую тактику с врачами лучевой диагностики для выбора оптимального метода исследования.

Распространённой причиной окклюзивной формы абдоминальной ишемии у пациентов старше 65 лет является атеросклеротические изменения непарных ветвей аорты. Чаще симптомы возникают при поражении двух и более ветвей.

При наличии у пациента жалоб, характерных для ишемического болевого синдрома и подтвержденного атеросклеротического поражения коронарных артерий и артерий нижних конечностей, следует помнить о высокой вероятности окклюзивного поражения ветвей брюшной аорты.

К редким причинам неатеросклеротических поражений сосудов, приводящих к абдоминальной ишемии, относятся васкулиты (Такаясу, сегментарны артериальный медиализ) и ФМД.

При наличии у пациента жалоб, характерных для ишемического абдоминального синдрома, в сочетании с характерным поражением почечных артерий и непарных ветвей брюшной аорты следует исключить ФМД.

При наличии в анамнезе у пациента с признаками хронической абдоминальной ишемии объёмных оперативных вмешательств, сопровождавшихся шоком, гипоксией, введением вазопрессоров необходимо исключить в том числе срединный артериальный медиолиз.

При наличии у молодых пациентов с подозрением на абдоминальную ишемию болей в животе в том числе позиционного характера наряду с характерным сужением проксимального сегмента чревного ствола и гипертрофией сухожилия ножек диафрагмы можно думать о наличии синдрома срединной дугообразной связки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, Acosta S, Bakker OJ, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia — joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(4):371-395. DOI: 10.1177/2050640620916681.
2. Yaghmai V, Brandwein W. Abdominal Computed Tomography Angiography. 2014. In: Richard M. Gore, Marc S. Levine. *Textbook of Gastrointestinal Radiology.* 2021. ISBN: 9780323640824
3. Schieda N, Fasih N, Shabana W. Triphasic CT in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. *Eur Radiol.* 2013; 23(7):1891-900. DOI: 10.1007/s00330-013-2797-y.
4. Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology.* 2003; 229(1):91-8. DOI: 10.1148/radiol.2291020991.
5. Laghi A, Ferrari R, Mangiapane F, Trenna S, Marin D, Passariello R. CT Angiography of Splanchnic Vessels. In: Chapman A. H. (eds) *Radiology and Imaging of the Colon. Medical Radiology (Diagnostic Imaging).* Springer, Berlin, Heidelberg; 2004. DOI: 10.1007/978-3-642-18834-3\_22.
6. Cademartiri F, Raaijmakers RH, Kuiper JW, van Dijk LC, Pattynama PM, Krestin GP. Multi-detector row CT angiography in patients with abdominal angina. *Radiographics.* 2004; 24(4):969-84. DOI: 10.1148/rg.244035166.
7. Baert A, Passariello R. *Multidetector-Row CT Angiography.* Springer Science & Business Media; 2006. ISBN:3540269843.
8. Winston CB, Lee NA, Jarnagin WR, Teitcher J, DeMatteo RP, et al. CT angiography for delineation of celiac and superior mesenteric artery variants in patients undergoing hepatobiliary and pancreatic surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(1):W13-9. DOI: 10.2214/AJR.04.1374.
9. Shih MC, Hagspiel KD. CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 1, Role in diagnosis and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(2):452-61. DOI: 10.2214/AJR.05.1167.
10. Курочкин С.В., Зидиханов Д.И. Компьютерно-томографическая ангиография в диагностике коарктации аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6(4):169-175. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-169-175.

#### REFERENCES

1. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, Acosta S, Bakker OJ, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia — joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(4):371-395. DOI: 10.1177/2050640620916681.
2. Yaghmai V, Brandwein W. Abdominal Computed Tomography Angiography. 2014. In: Richard M. Gore, Marc S. Levine. *Textbook of Gastrointestinal Radiology.* 2021. ISBN: 9780323640824
3. Schieda N, Fasih N, Shabana W. Triphasic CT in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. *Eur Radiol.* 2013; 23(7):1891-900. DOI: 10.1007/s00330-013-2797-y.
4. Kirkpatrick ID, Kroeker MA, Greenberg HM. Biphasic CT with mesenteric CT angiography in the evaluation of acute mesenteric ischemia: initial experience. *Radiology.* 2003; 229(1):91-8. DOI: 10.1148/radiol.2291020991.
5. Laghi A, Ferrari R, Mangiapane F, Trenna S, Marin D, Passariello R. CT Angiography of Splanchnic Vessels. In: Chapman A. H. (eds) *Radiology and Imaging of the Colon. Medical Radiology (Diagnostic Imaging).* Springer, Berlin, Heidelberg; 2004. DOI: 10.1007/978-3-642-18834-3\_22.
6. Cademartiri F, Raaijmakers RH, Kuiper JW, van Dijk LC, Pattynama PM, Krestin GP. Multi-detector row CT angiography in patients with abdominal angina. *Radiographics.* 2004; 24(4):969-84. DOI: 10.1148/rg.244035166.
7. Baert A, Passariello R. *Multidetector-Row CT Angiography.* Springer Science & Business Media; 2006. ISBN:3540269843.
8. Winston CB, Lee NA, Jarnagin WR, Teitcher J, DeMatteo RP, et al. CT angiography for delineation of celiac and superior mesenteric artery variants in patients undergoing hepatobiliary and pancreatic surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189(1):W13-9. DOI: 10.2214/AJR.04.1374.
9. Shih MC, Hagspiel KD. CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 1, Role in diagnosis and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(2):452-61. DOI: 10.2214/AJR.05.1167.
10. Kurochkin S.V., Zidikhanov D.I. Computed tomography angiography in the diagnosis of coarctation of the aorta. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6(4):169-175. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-169-175.

11. Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, Tanaka T, et al. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(2):408-16. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403.
12. Patel R, Waheed A, Costanza M. Chronic Mesenteric Ischemia. 2021 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 28613499.
13. Johnston KW, Lindsay TF, Walker PM, Kalman PG. Mesenteric arterial bypass grafts: early and late results and suggested surgical approach for chronic and acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1995; 118(1):1-7. DOI: 10.1016/s0039-6060(05)80002-9.
14. Mensink PB, Moons LM, Kuipers EJ. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut.* 2011; 60(5):722-37. DOI: 10.1136/gut.2009.199695.
15. Fitzpatrick LA, Rivers-Bowerman MD, Thipphavong S, Clarke SE, Rowe JA, Costa AF. Pearls, Pitfalls, and Conditions that Mimic Mesenteric Ischemia at CT. *Radiographics.* 2020; 40(2):545-561. DOI: 10.1148/rg.2020190122.
16. Krishnamurthy G, Menon A, Kannan K, Prakash S, Rajendran A, Philips D. Coronary artery disease and mesenteric artery stenosis — Two sides of the same coin? — Long term prospective analysis. *Intractable Rare Dis Res.* 2019; 8(4):245-251. DOI: 10.5582/irdr.2019.01087.
17. Cai H, Fu F, Wang Y, Li J, Cao J, et al. [Correlation between the stenosis degree of aorto-iliac artery and superior mesenteric artery in patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease by CT angiography]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(7):635-639. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.004.
18. Долгушина А.И., Шапошник И.И., Сеянина А.А., Кузнецова А.С., Генкель В.В. Хроническая мезентериальная ишемия: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(6):166-172. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-166-172.
19. Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg.* 2003; 17(3):323-8. DOI: 10.1007/s10016-001-0249-7.
20. Hagspiel KD, Angle JF, Spinosa DJ, Matsumoto AH. Mesenteric ischemia: angiography and endovascular interventions. In: Longo W, Peterson GJ, Jacobs DL, eds. *Intestinal ischemia disorders: pathophysiology and management.* St. Louis, MO: Quality Medical Publishing; 1999.
21. Ruehm SG, Weishaupt D, Debatin JF. Contrast-enhanced MR angiography in patients with aortic occlusion (Leriche syndrome). *J Magn Reson Imaging.* 2000; 11(4):401-10. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(200004)11:4<401::aid-jmri8>3.0.co; 2-h.
22. Bhatti AA, Chugtai A, Haslam P, Talbot D, Rix DA, Soomro NA. Prospective study comparing three-dimensional computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluating the renal vascular anatomy in potential living renal donors. *BJU Int.* 2005; 96(7):1105-8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05809.x.
23. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:28. DOI: 10.1186/1750-1172-2-28.
24. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2006; 241(3):922-9. DOI: 10.1148/radiol.2413050149.
11. Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, Tanaka T, et al. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(2):408-16. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403.
12. Patel R, Waheed A, Costanza M. Chronic Mesenteric Ischemia. 2021 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 28613499.
13. Johnston KW, Lindsay TF, Walker PM, Kalman PG. Mesenteric arterial bypass grafts: early and late results and suggested surgical approach for chronic and acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1995; 118(1):1-7. DOI: 10.1016/s0039-6060(05)80002-9.
14. Mensink PB, Moons LM, Kuipers EJ. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut.* 2011; 60(5):722-37. DOI: 10.1136/gut.2009.199695.
15. Fitzpatrick LA, Rivers-Bowerman MD, Thipphavong S, Clarke SE, Rowe JA, Costa AF. Pearls, Pitfalls, and Conditions that Mimic Mesenteric Ischemia at CT. *Radiographics.* 2020; 40(2):545-561. DOI: 10.1148/rg.2020190122.
16. Krishnamurthy G, Menon A, Kannan K, Prakash S, Rajendran A, Philips D. Coronary artery disease and mesenteric artery stenosis — Two sides of the same coin? — Long term prospective analysis. *Intractable Rare Dis Res.* 2019; 8(4):245-251. DOI: 10.5582/irdr.2019.01087.
17. Cai H, Fu F, Wang Y, Li J, Cao J, et al. [Correlation between the stenosis degree of aorto-iliac artery and superior mesenteric artery in patients with lower extremity atherosclerotic occlusive disease by CT angiography]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(7):635-639. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.004.
18. Dolgushina A.I., Shaposhnik I.I., Seljanina A.A., Kuznecova A.S., Genkel V.V. Chronic mesenteric ischemia: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(6):166-172. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-166-172.
19. Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg.* 2003; 17(3):323-8. DOI: 10.1007/s10016-001-0249-7.
20. Hagspiel KD, Angle JF, Spinosa DJ, Matsumoto AH. Mesenteric ischemia: angiography and endovascular interventions. In: Longo W, Peterson GJ, Jacobs DL, eds. *Intestinal ischemia disorders: pathophysiology and management.* St. Louis, MO: Quality Medical Publishing; 1999.
21. Ruehm SG, Weishaupt D, Debatin JF. Contrast-enhanced MR angiography in patients with aortic occlusion (Leriche syndrome). *J Magn Reson Imaging.* 2000; 11(4):401-10. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(200004)11:4<401::aid-jmri8>3.0.co; 2-h.
22. Bhatti AA, Chugtai A, Haslam P, Talbot D, Rix DA, Soomro NA. Prospective study comparing three-dimensional computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluating the renal vascular anatomy in potential living renal donors. *BJU Int.* 2005; 96(7):1105-8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05809.x.
23. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:28. DOI: 10.1186/1750-1172-2-28.
24. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2006; 241(3):922-9. DOI: 10.1148/radiol.2413050149.

25. Furie DM, Tien RD. Fibromuscular dysplasia of arteries of the head and neck: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162(5):1205-9. DOI: 10.2214/ajr.162.5.8166011.
26. Varennes L, Tahon F, Kastler A, Grand S, Thony F, et al. Fibromuscular dysplasia: what the radiologist should know: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2015; 6(3):295-307. DOI: 10.1007/s13244-015-0382-4.
27. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, d'Escamard V, Kovacic JC. Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(10):1033-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.014.
28. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2011; 53(3):826-36.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.066.
29. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2006; 241(3):922-9. DOI: 10.1148/radiol.2413050149.
30. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:28. DOI: 10.1186/1750-1172-2-28.
31. Rubin GD, Rofsky NM. *CT And MR Angiography Comprehensive Vascular Assessment.* USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. ISBN:078174525X
32. Jahnlova D, Veselka J. Fibromuscular Dysplasia of Renal and Carotid Arteries. *Int J Angiol.* 2015; 24(3):241-3. DOI: 10.1055/s-0034-1396931.
33. Mehta R, Deepak, John A, Shine, Raj, Balakrishnan. Takayasu arteritis presenting as chronic mesenteric ischemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23(2):73-4. PMID: 15176543.
34. Mehta R, Deepak, John A, Shine, Raj, Balakrishnan. Takayasu arteritis presenting as chronic mesenteric ischemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23(2):73-4. PMID: 15176543.
35. Yang J, Peng M, Shi J, Zheng W, Yu X. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2019; 198(1):225. DOI: 10.1186/s12890-019-0983-7.
36. Natri MV, Baptista LP, Baroni RH, Blasbalg R, de Avila LF, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *Radiographics.* 2004; 24(3):773-86. DOI: 10.1148/rg.243035096.
37. Broncano J, Vargas D, Bhalla S, Cummings KW, Raptis CA, Luna A. CT and MR Imaging of Cardiothoracic Vasculitis. *Radiographics.* 2018; 38(4):997-1021. DOI: 10.1148/rg.2018170136.
38. Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M. MRI of Takayasu's arteritis: typical appearances and complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(6):W569-75. DOI: 10.2214/AJR.05.1093.
39. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(6):1945-50. DOI: 10.2214/ajr.184.6.01841945.
40. Chao CP. Segmental arterial mediolysis. *Semin Intervent Radiol.* 2009; 26(3):224-32. DOI: 10.1055/s-0029-1225666.
41. Michael M, Widmer U, Wildermuth S, Barghorn A, Duester S, Pfammatter T. Segmental arterial mediolysis: CTA findings at presentation and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(6):1463-9. DOI: 10.2214/AJR.05.0281.
25. Furie DM, Tien RD. Fibromuscular dysplasia of arteries of the head and neck: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162(5):1205-9. DOI: 10.2214/ajr.162.5.8166011.
26. Varennes L, Tahon F, Kastler A, Grand S, Thony F, et al. Fibromuscular dysplasia: what the radiologist should know: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2015; 6(3):295-307. DOI: 10.1007/s13244-015-0382-4.
27. Michelis KC, Olin JW, Kadian-Dodov D, d'Escamard V, Kovacic JC. Coronary artery manifestations of fibromuscular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(10):1033-46. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.014.
28. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2011; 53(3):826-36.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.066.
29. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, et al. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. *Radiology.* 2006; 241(3):922-9. DOI: 10.1148/radiol.2413050149.
30. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:28. DOI: 10.1186/1750-1172-2-28.
31. Rubin GD, Rofsky NM. *CT And MR Angiography Comprehensive Vascular Assessment.* USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. ISBN:078174525X
32. Jahnlova D, Veselka J. Fibromuscular Dysplasia of Renal and Carotid Arteries. *Int J Angiol.* 2015; 24(3):241-3. DOI: 10.1055/s-0034-1396931.
33. Mehta R, Deepak, John A, Shine, Raj, Balakrishnan. Takayasu arteritis presenting as chronic mesenteric ischemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23(2):73-4. PMID: 15176543.
34. Mehta R, Deepak, John A, Shine, Raj, Balakrishnan. Takayasu arteritis presenting as chronic mesenteric ischemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23(2):73-4. PMID: 15176543.
35. Yang J, Peng M, Shi J, Zheng W, Yu X. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2019; 198(1):225. DOI: 10.1186/s12890-019-0983-7.
36. Natri MV, Baptista LP, Baroni RH, Blasbalg R, de Avila LF, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *Radiographics.* 2004; 24(3):773-86. DOI: 10.1148/rg.243035096.
37. Broncano J, Vargas D, Bhalla S, Cummings KW, Raptis CA, Luna A. CT and MR Imaging of Cardiothoracic Vasculitis. *Radiographics.* 2018; 38(4):997-1021. DOI: 10.1148/rg.2018170136.
38. Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M. MRI of Takayasu's arteritis: typical appearances and complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(6):W569-75. DOI: 10.2214/AJR.05.1093.
39. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, Stanson AW, Higgins CB, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 184(6):1945-50. DOI: 10.2214/ajr.184.6.01841945.
40. Chao CP. Segmental arterial mediolysis. *Semin Intervent Radiol.* 2009; 26(3):224-32. DOI: 10.1055/s-0029-1225666.
41. Michael M, Widmer U, Wildermuth S, Barghorn A, Duester S, Pfammatter T. Segmental arterial mediolysis: CTA findings at presentation and follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(6):1463-9. DOI: 10.2214/AJR.05.0281.

42. Hur JH, Chun EJ, Kwag HJ, Yoo JY, Kim HY, et al. CT Features of Vasculitides Based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. *Korean J Radiol.* 2017; 18(5):786-798. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.5.786.
43. Slavin RE. Segmental arterial mediolysis: course, sequelae, prognosis, and pathologic-radiologic correlation. *Cardiovasc Pathol.* 2009; 18(6):352-60. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.09.001.
44. Hagspiel KD, Leung DA, Angle JF, Spinosa DJ, Pao DG, et al. MR angiography of the mesenteric vasculature. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40(4):867-86. DOI: 10.1016/s0033-8389(02)00027-1.
45. Kopecky KK, Stine SB, Dalsing MC, Gottlieb K. Median arcuate ligament syndrome with multivessel involvement: diagnosis with spiral CT angiography. *Abdom Imaging.* 1997; 22(3):318-20. DOI: 10.1007/s002619900199.
46. Kim EN, Lamb K, Relles D, Moudgill N, DiMuzio PJ, Eisenberg JA. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease. *JAMA Surg.* 2016; 151(5):471-7. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0002.
47. Lindner HH, Kemprud E. A clinicoanatomical study of the arcuate ligament of the diaphragm. *Arch Surg.* 1971; 103(5):600-5. DOI: 10.1001/archsurg.1971.01350110102016.
48. Cornell SH. Severe stenosis of the celiac artery. Analysis of patients with and without symptoms. *Radiology.* 1971; 99(2):311-316. DOI: 10.1148/99.2.311.
49. Fong JK, Poh AC, Tan AG, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 203(1):29-36. DOI: 10.2214/AJR.13.11598.
50. Sardar P, White CJ. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021; 65:71-75. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.03.002.
42. Hur JH, Chun EJ, Kwag HJ, Yoo JY, Kim HY, et al. CT Features of Vasculitides Based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. *Korean J Radiol.* 2017; 18(5):786-798. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.5.786.
43. Slavin RE. Segmental arterial mediolysis: course, sequelae, prognosis, and pathologic-radiologic correlation. *Cardiovasc Pathol.* 2009; 18(6):352-60. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.09.001.
44. Hagspiel KD, Leung DA, Angle JF, Spinosa DJ, Pao DG, et al. MR angiography of the mesenteric vasculature. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40(4):867-86. DOI: 10.1016/s0033-8389(02)00027-1.
45. Kopecky KK, Stine SB, Dalsing MC, Gottlieb K. Median arcuate ligament syndrome with multivessel involvement: diagnosis with spiral CT angiography. *Abdom Imaging.* 1997; 22(3):318-20. DOI: 10.1007/s002619900199.
46. Kim EN, Lamb K, Relles D, Moudgill N, DiMuzio PJ, Eisenberg JA. Median Arcuate Ligament Syndrome-Review of This Rare Disease. *JAMA Surg.* 2016; 151(5):471-7. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0002.
47. Lindner HH, Kemprud E. A clinicoanatomical study of the arcuate ligament of the diaphragm. *Arch Surg.* 1971; 103(5):600-5. DOI: 10.1001/archsurg.1971.01350110102016.
48. Cornell SH. Severe stenosis of the celiac artery. Analysis of patients with and without symptoms. *Radiology.* 1971; 99(2):311-316. DOI: 10.1148/99.2.311.
49. Fong JK, Poh AC, Tan AG, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 203(1):29-36. DOI: 10.2214/AJR.13.11598.
50. Sardar P, White CJ. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021; 65:71-75. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.03.002.

#### Информация об авторах

**Арутюнова Нина Кимовна**, врач консультативно-диагностического отдела, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0965-4145>, [ninamezugok@yandex.ru](mailto:ninamezugok@yandex.ru)

**Арасланова Лариса Вакильевна**, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Областного консультативно-диагностического центра; доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0760-3624>, [larisa.araslanova@gmail.com](mailto:larisa.araslanova@gmail.com)

**Рябченко Виктория Александровна**, к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Областной консультативно-диагностический центр; ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9597-1536>, [vic.koreneva@gmail.com](mailto:vic.koreneva@gmail.com)

**Писаренко Елена Алексеевна**, врач отделения лучевой диагностики, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4999-0001>, [pisarenko73@gmail.com](mailto:pisarenko73@gmail.com)

**Тер-Ананьянц Елена Ильинична**, врач отделения лучевой диагностики, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5418-8163>, [terochka161@gmail.com](mailto:terochka161@gmail.com)

#### Information about the authors

**Nina K. Arutiunova**, doctor of the Consultative Department, Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0965-4145>, [ninamezugok@yandex.ru](mailto:ninamezugok@yandex.ru)

**Larisa V. Araslanova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Radiology, Regional Consultative and Diagnostic Center; Associate Professor of the Department of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0760-3624>, [larisa.araslanova@gmail.com](mailto:larisa.araslanova@gmail.com)

**Victoria A. Riabchenko**, Cand. Sci. (Med.), doctor of the Department of Diagnostic Radiology, Regional Consultative and Diagnostic Center; Assistant of the Department of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9597-1536>, [vic.koreneva@gmail.com](mailto:vic.koreneva@gmail.com)

**Elena A. Pisarenko**, doctor of the Department of Diagnostic Radiology, Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4999-0001>, [pisarenko73@gmail.com](mailto:pisarenko73@gmail.com)

**Elena I. Ter-Ananiantc**, doctor of the Department of Radiation Diagnostics, Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5418-8163>, [terochka161@gmail.com](mailto:terochka161@gmail.com)

**Вклад авторов:**

Н.К. Арутюнова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Л.В. Арасланова, В.А. Рябченко, Е.А. Писаренко, Е.И. Тер-Ананьянц — обзор публикаций по теме статьи, подбор рисунков, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Authors' contribution:**

N.K. Arutiunova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

L. V. Araslanova, V.A. Riabchenko, E.A. Pisarenko, E.I. Ter-Ananiantc — review of publications on the topic of the article, selection of pictures, writing the text of the manuscript.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 07.10.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 31.10.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 09.12.2021*

Оригинальная статья

УДК 616.24-007.272-036.12:616.127-005.8-06

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53>

## Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких

А.В. Наумов<sup>1</sup>, Т.В. Прокофьева<sup>1</sup>, О.С. Полунина<sup>1</sup>, Л.В. Сароянц<sup>2</sup>, Е.А. Полунина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Полунина Екатерина Андреевна, [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru)

**Аннотация.** Цель: изучить уровни белка теплового шока 70 и зависимо от аннексина V апоптоза клеток при инфаркте миокарда с различным течением заболевания и на фоне сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких. **Материалы и методы:** обследованы 65 больных инфарктом миокарда; у 37 из них инфаркт миокарда развился на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, у 28 — без таковой. Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия подъёма сегмента ST. В группу контроля вошли 30 соматически здоровых лиц. **Результаты:** у всех обследуемых больных значения исследуемых биомаркеров были значимо выше, чем у соматически здоровых лиц. Значение изучаемых биомаркеров было достоверно выше у больных без сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких. У больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST значение исследуемых биомаркеров было достоверно больше, чем у больных без подъёма сегмента ST у всех больных. **Заключение:** более высокие значения исследуемых биомаркеров в группе коморбидных больных по сравнению с лицами с инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни лёгких можно связать с интенсификацией процесса апоптоза на фоне хронического системного воспаления, которое ухудшает клиническое течение обоих заболеваний. Большее значение уровней белка теплового шока 70 и зависимо от аннексина V апоптоза клеток у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST по сравнению с больными без подъёма сегмента ST обусловлено объёмом поражения миокарда.

**Ключевые слова:** апоптоз, аннексин V, белки теплового шока, белок теплового шока 70, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь лёгких.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53.

## Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease

A. V. Naumov<sup>1</sup>, T. V. Prokofieva<sup>1</sup>, O. S. Polunina<sup>1</sup>, L. V. Saroyants<sup>2</sup>, E. A. Polunina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> Leprosy Research Institute, Astrakhan, Russia

**Corresponding author:** Ekaterina A. Polunina, [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru)

**Abstract. Objective:** To study the levels of heat shock protein 70 (HSP70) and annexin V-dependent apoptosis of cells in myocardial infarction (MI) with a different course of the disease and in the setting of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and Methods:** Sixty-five patients with MI were examined; 37 of them developed MI in the setting of COPD, and 28 patient had MI without COPD. The subjects were divided into subgroups depending on the presence of ST segment elevation. The control group included 30 somatically healthy individuals. **Results:** In all examined patients with MI and in patients with MI with COPD, the number of annexin V-associated apoptotic cells and the level of HSP70 was statistically significantly higher than in healthy individuals. The value of the studied biomarkers was statistically significantly higher than in patients without COPD. In patients with MI with ST segment elevation, the values of the studied biomarkers were statistically significantly higher in patients without ST segment elevation in all the examined patients. **Conclusions:** Higher values of the studied biomarkers in the group of comorbid patients compared with those with MI without COPD may be associated with intensified apoptosis in the setting of chronic systemic inflammation, which worsens the clinical course of both diseases. The greater significance of the levels of HSP70 and annexin V-dependent cell apoptosis in patients with MI with ST segment elevation compared with patients without ST segment elevation is due to the volume of myocardial lesion.

**Keywords:** apoptosis, annexin V, heat shock proteins, HSP70, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Naumov A. V., Prokofieva T. V., Polunina O. S., Saroyants L. V., Polunina E. A. Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):46-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-46-53.

### Введение

В настоящее время существенно увеличивается распространённость заболеваний, при которых развивается коморбидное состояние, в частности на фоне хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Часто это приводит к летальному исходу [1]. ХОБЛ, по ряду клинических и лабораторных показателей, усугубляет течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний. В длинном списке болезней, сопутствующих ХОБЛ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как правило, считаются наиболее значимыми. Среди пациентов с ХОБЛ сосуществующие ССЗ неизменно связаны с более высокими показателями госпитализации, внутрибольничной смертности и повторной госпитализации в течение 30 дней, а также с увеличением продолжительности пребывания в стационаре [2]. Кроме того, наличие ССЗ повышает риск и продолжительность обострений ХОБЛ [3], а возникновение этих обострений, в свою очередь, увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых нарушений [4].

Основной причиной ХОБЛ является курение сигарет, которое, как известно, вызывает эндотелиальную дисфункцию. У пациентов с ХОБЛ наблюдаются изменения в эндотелии, как в лёгочном, так и в системном кровообращении, что может предрасполагать к лёгочной гипертензии и/или сердечно-сосудистым событиям [5, 6]. Проблема сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ сложна и до сих пор недостаточно изучена. Несомненно, рассматриваемые патологические состояния утяжеляют течение чего? и ускоряют темпы взаимного развития.

Понимание патогенетических аспектов, связывающих ХОБЛ и различные формы ССЗ, за последнее десятилетие значительно расширилось [7, 8], но механизмы, которые лежат в их основе, недостаточно понятны. К ключевым относятся общие факторы риска, хроническое системное воспаление, гиперинфляция лёгких, тканевая гипоксия, лёгочная гипертензия, окислительный стресс, а также генетические факторы и фенотип ХОБЛ [9]. Одним из общих механизмов, привлекающих всё большее внимание исследователей, является апоптоз. Фактически апоптоз эндотелиальных клеток — это один из факторов, способствующих развитию эмфиземы лёгких, и дополнительный критерий повреждения эндотелия и гемостаза. При ИМ апоптозу принадлежит решающая роль в реализации поражения сердца.

Часто используемым маркером апоптоза является аннексин V. Это кальций-зависимый гликопротеин с сильной антикоагулянтной способностью, проявляющейся *in vitro*. Данное свойство обусловлено способностью аннексина V вытеснять белки свёртывания с поверхности фосфолипидов, продлевая фосфолипид-зависимые реакции свёртывания. Аннексин V обладает высоким сродством к апоптотическим структурам благодаря тому факту, что они продуцируют большое количество фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина (ФС). Это было

подтверждено в различных исследованиях как *in vitro* [10], так и *in vivo* [11]. Аннексин V является белком с положительным потенциалом, который с высокой аффинностью и специфичностью связывается с отрицательно заряженным ФС на поверхности апоптотических клеток. При флуоресцентной индикации аннексина V фосфолипиды могут быть обнаружены с помощью цитометрии потока. Имеются данные о возможности применения аннексина V для мониторинга апоптоза в реальном времени [12].

В регуляции процессов апоптоза участвуют индуцируемые стрессом белки теплового шока (БТШ), одним из основных представителей которых является белок теплового шока с массой 70кДа (БТШ70). БТШ70 — это белок самосохранения, который поддерживает клеточный гомеостаз в условиях стресса. Он действует как молекулярный шаперон, играя важную роль в укладке, сборке, транспорте и деградации белка. Он же помогает предотвратить денатурацию и агрегацию белка [13]. Однако роль этого белка не сводится только к антиапоптотическому эффекту. Имеются свидетельства того, что он способен проявлять также противоположные проапоптотические свойства. То есть механизмы взаимосвязи апоптоза и экспрессии БТШ при заболеваниях сердца остаются во многом не ясными.

Лучшее понимание обстоятельств, которые вызывают апоптоз во время инфаркта миокарда и после него, а также понимание клеточных механизмов, которые контролируют апоптоз, может привести к новым терапевтическим стратегиям, ограничивающим повреждение тканей миокарда при инфаркте.

Цель исследования — изучить уровни БТШ70 и зависимость от аннексина V апоптоза клеток при ИМ с различным течением заболевания и на фоне сопутствующей ХОБЛ.

### Материалы и методы

Было обследовано 65 больных ИМ; у 37 из них ИМ развился на фоне ХОБЛ, у 28 не имелось ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания. Наблюдение за больными осуществлялось в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в период с 2018 по 2019 гг. Перед включением в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в нём.

Медиана возраста обследованных составила 52,8 [45,8; 60] года. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических рекомендаций «Четвёртое универсальное определение инфаркта миокарда» Европейского общества кардиологов (2018 г.). Критериями включения в основные группы являлись возраст до 60 лет, I тип ИМ. В исследование не включались пациенты с другими типами ИМ, с терминальной печёночной и почечной недостаточностями (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.), онкологическими заболеваниями.

В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ диагноз «Лёгочная патология», а также тяжесть течения ХОБЛ были верифицированы ранее. Все больные с ХОБЛ имели II–III стадии заболевания вне обострения. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (пересмотр 2019 г.). Медиана длительности ХОБЛ составила 17,5 [7,4; 24,6] лет. У всех пациентов отмечалось курение в анамнезе. На момент госпитализации курящими были 87,8% пациентов с ХОБЛ. Средний индекс курения составил 34,6 пачка-лет. В 96% случаев наблюдаемыми были мужчины с длительным анамнезом курильщика на момент исследования.

Для изучения взаимосвязи изучаемых показателей у больных с ИМ в зависимости от подъема на ЭКГ сегмента ST обследуемые были разделены на подгруппы — с подъемом ST и без. Среди больных ИМ без сопутствующей ХОБЛ у 14 человек был диагностирован ИМпST и у 14 — ИМбпST. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ у 19 человек был диагностирован ИМпST, у 18 — ИМбпST.

Группа контроля была представлена 30 соматически здоровыми лицами, проходившими обследование в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы с группой больных ИМ по возрастнополовому составу и являлись соматически здоровыми.

Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 15.09.2016, протокол № 1). Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Для оценки количества апоптотических клеток использовался набор ANNEXIN V-FITC/7 AAD (Beckman Coulter, USA). Принцип действия реагентов основан на высоком сродстве аннексина V и ФС и специфичном связывании 7-аминоактиномицина (7AAD) с нуклеотидными парами гуанин-цитозин в ДНК. Выделение мононуклеаров осуществляли с помощью центрифугирования венозной крови на градиенте плотности «Фиколгипак» Pharmacia Fine Chemicals (Швеция). Среди популяции лимфоцитов определяли клетки, находящиеся в апоптозе и/или некрозе, с помощью двумерных гистограмм. Апоптоз анализировали в процессе проточной цитометрии с использованием проточного цитометра «Navios» (Beckman Coulter, USA). Контроли, включённые в настройку компенсации и квадранты, представляли собой клетки, окрашенные только аннексином V FITC, и клетки, окрашенные только 7AAD. Клетки были определены как интактные, то есть жизнеспособные клетки (AV-/7AAD-), клетки на ранней стадии апоптоза (AV+/7AAD-), клетки на поздней стадии апоптоза (AV+/7AAD+), погибшие клетки (AV-/7AAD+). Каждую субпопуляцию выражали как процент от общей численности мононуклеаров. Концентрацию белка БТШ70 (нг/мл) определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью набора («Enzo Life Science», США) на микропланшетном фотометре «Invitrologic» (Россия) с использованием промывателя планшет «Stat Fax 2600» (США) и шейкера-встряхивателя «ST-3 SkyLine» (Латвия).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы STATISTICA 10.0. Описательные характеристики представлены медианой, 25-м и 75-м перцентилями. Для сравнения двух независимых групп

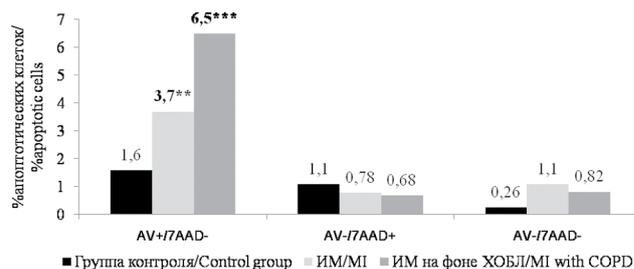


Рисунок 1. Медианы количества циркулирующих аннексин V-мононуклеаров (%) в периферической крови у больных ИМ и соматически здоровых лиц.

Figure 1. Medians of the number of circulating annexin V-mononuclears (%) in peripheral blood in patients with MI and somatically healthy individuals.

Примечание: \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; статистически значимые различия с группой контроля.

Note: \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ , statistically significant differences with the control group.

использовался анализ ранговых вариаций с применением непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, трех и более групп — с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

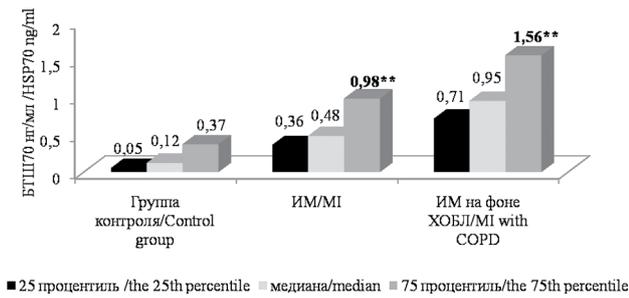
При анализе содержания циркулирующих аннексин V-мононуклеаров в периферической крови у больных ИМ и здоровых лиц было установлено, что наибольшее число апоптотических клеток выявляется при ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 1).

В этой группе больных содержание апоптотических мононуклеаров составило 6,5 [3,4–12,3]%, что было статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля, где содержание этих клеток составило 1,6 [0,8–2,4] % ( $p < 0,001$ ), так и с больными ИМ без ХОБЛ — 3,7 [2,1–4,9] % ( $p < 0,01$ ). У больных с ИМ без ХОБЛ также отмечались статистически значимые различия с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых различий в содержании других циркулирующих мононуклеаров, как жизнеспособных (интактные клетки), так и клеток на поздней стадии апоптоза и погибших клеток, не выявлено.

При исследовании уровня БТШ70 установлено, что у больных с ИМ независимо от сопутствующей бронхолегочной патологии этот показатель был значимо выше по сравнению с группой здоровых лиц, причём наиболее высокий его уровень отмечался в группе ИМ на фоне ХОБЛ (рис. 2).

У лиц в этой группе уровень БТШ70 составил 0,95 [0,71–1,56] нг/мл, что было достоверно выше как по сравнению с группой ИМ без ХОБЛ — 0,48 [0,36–0,98] нг/мл ( $p < 0,05$ ), так и с группой контроля — 0,12 [0,05–0,37] нг/мл ( $p < 0,01$ ). В группе больных ИМ без ХОБЛ также отмечался статистически значимо ( $p < 0,01$ ) более высокий уровень БТШ70 по сравнению с группой контроля.

При изучении взаимосвязи уровней аннексин-зависимого апоптоза у больных с ИМ от подъёма сегмента ST было установлено (табл. 1), что у больных с ИМ с подъёмом ST независимо от сопутствующей



**Рисунок 2.** Уровни БТШ70 у больных ИМ и здоровых лиц.  
**Figure 2.** The levels of BTSH70U of MI patients and healthy individuals.

**Примечание:** \*\* — статистически значимые различия с группой контроля,  $p < 0,01$ .

**Note:** \*\* — statistically significant differences with the control group,  $p < 0,01$ .

бронхолегочной патологии отмечается повышение содержания апоптотических клеток.

При ИМпСТ число клеток, находящихся на стадии раннего апоптоза, составило 3,9 [2,3–4,9] %, что было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группе больных ИМбпСТ, где этот показатель составил 2,4 [1,8–3,1] %. Самое значительное повышение числа апоптотических клеток на этой стадии апоптоза отмечалось при ИМ с подъемом сегмента ST в группе коморбидных больных — 7,6 [4,4–12,3] %, что статистически значимо превышало данный показатель как у больных ИМбпСТ ( $p < 0,01$ ), так и у больных ИМпСТ ( $p < 0,05$ ).

В коморбидной группе ИМбпСТ на фоне ХОБЛ этот показатель составил 5,9 [3,1–9,7] %, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) данного показателя в группе больных ИМбпСТ. При сопоставлении содержания погибших клеток выявлено, что в коморбидной группе с подъемом сегмента ST их число было значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению со всеми группами больных. Статистически значимых различий в содержании других клеток не выявлено.

При анализе зависимости уровня БТШ70 от подъема сегмента ST (табл. 2) установлено, что у больных ИМпСТ на фоне ХОБЛ отмечался самый высокий его уровень, который составил 1,22 [0,95–1,56] нг/мл.

Этот показатель был значимо выше как по сравнению с группой ИМпСТ, где он составил 0,57 [0,46–0,98] нг/мл ( $p < 0,05$ ), так и с группой ИМбпСТ — 0,41 [0,36–0,69] нг/мл ( $p < 0,01$ ). Кроме того, статистически значимые различия отмечались с группой ИМбпСТ на фоне ХОБЛ — 0,81 [0,71–1,2] нг/мл ( $p < 0,05$ ).

В группе ИМ отмечалось статистически значимое повышение уровня БТШ70 у больных с подъемом ST по сравнению с группой ИМбпСТ — 0,41 [0,36–0,69] нг/мл ( $p < 0,05$ ). Во всех группах больных уровень БТШ70 был значимо выше у больных с подъемом сегмента ST по сравнению с больными без подъема.

#### Обсуждение

Более 70% лиц старше 65 лет имеют мультиморбидные заболевания, и в значительной части случаев по крайней мере одно из заболеваний имеет сердечно-сосудистую основу [14]. Типичный пациент с ХОБЛ с такой же ве-

Таблица 1 / Table 1

**Содержание циркулирующих аннексин V-мононуклеаров (%) в зависимости от подъема сегмента ST при ИМ**  
*The content of circulating annexin V-mononuclears (%) depending on the rise of the ST segment at MI*

Показатели Indicators	ИМ MI		ИМ на фоне ХОБЛ MI with COPD	
	ИМпСТ STEMI, n=14	ИМбпСТ non-STEMI, n=14	ИМпСТ STEMI, n=19	ИМбпСТ non-STEMI, n=18
Интактные клетки (аннексин V-7AAD-клетки) Intact cells (Annexin V-7AAD cells)	94,5 [92,8–96,5]	96,3 [95,3–97,2]	90,2 [84,4–94,3]	92,4 [82,7–95,5]
Ранняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD-клетки) Early stage of apoptosis (annexin V+7AAD cells)	3,9 [2,3–4,9] $p_1 < 0,05$	2,4 [1,8–3,1]	7,6 [4,4–12,3] $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 = 0,16$	5,9 [3,1–9,7] $p_1 < 0,05$
Поздняя стадия апоптоза (аннексин V+7AAD+клетки) Late stage of apoptosis (annexin V+7AAD+ cells)	0,95 [0,76–1,34]	0,73 [0,59–0,87]	1,2 [0,77–1,53]	1,01 [0,89–1,13]
Погибшие клетки (аннексин V-7AAD+клетки) Dead cells (annexin V-7AAD+ cells)	0,65 [0,44–0,96]	0,58 [0,45–0,71]	0,97 [0,55–1,79] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,67 [0,47–0,75]

**Примечание:**  $p_1$  — статистически значимые различия с группой ИМбпСТ;  $p_2$  — статистически значимые различия с группой больных ИМпСТ;  $p_3$  — статистически значимые различия с группой больных ИМбпСТ на фоне ХОБЛ.

**Note:**  $p_1$  — statistically significant differences with the group of non-STEMI;  $p_2$  — statistically significant differences with the group of patients with STEMI;  $p_3$  — statistically significant differences with the group of patients with non-STEMI with COPD.

Таблица 2 / Table 2

Значение уровня БТШ70 (нг/мл) в зависимости от подъёма сегмента ST при ИМ  
 The value of the BTSH70 level (ng/ml) depending on the ST segment elevation at MI

ИМ MI		ИМ на фоне ХОБЛ MIwithCOPD	
ИМпST NSTEMI, n=14	ИМбпST non-STEMI, n=14	ИМпST NSTEMI, n=19	ИМбпST non-STEMI, n=18
0,57 [0,46–0,98] p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> =0,16	0,41 [0,36–0,69]	1,22 [0,95–1,56] p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	0,81 [0,71–1,2] p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> =0,16

**Примечание:** p<sub>1</sub> — статистически значимые различия с группой ИМбпST; p<sub>2</sub> — статистически значимые различия с группой больных ИМпST; p<sub>3</sub> — статистически значимые различия с группой больных ИМбпST на фоне ХОБЛ.

**Note:** p<sub>1</sub> — statistically significant differences with the group of non-STEMI; p<sub>2</sub> — statistically significant differences with the group of patients with STeMI; p<sub>3</sub> — statistically significant differences with the group of patients with non-STEMI with COPD.

роятностью может умереть от сердечно-сосудистой причины, как и от респираторной [15].

Ранее было показано, что при ХОБЛ наблюдается увеличение числа клеток, вступивших в апоптоз, что обусловлено высоким уровнем проапоптотических факторов и вследствие этого активацией апоптоза [16]. При ИМ отмечается усиление апоптоза эндотелия с увеличением прокоагулянтной активности крови [17].

ИМпST является наиболее тяжёлым исходом коронарной болезни, на него приходится 12,8% всех смертей во всем мире [18]. В процессе ишемического повреждения наряду с некротической гибелью кардиомиоцитов имеет место активизация процесса апоптоза [19]. Апоптоз начинается в течение нескольких минут после ишемии и предшествует некрозу. Апоптоз характеризуется усадкой клеток, деструкцией хроматина и систематическим расщеплением ДНК. В апоптотический процесс могут в равной степени вовлекаться кардиомиоциты, интерстициальные и эндотелиальные клетки. Некоторые авторы предполагают, что постнекротический апоптоз сохраняется длительное время, он является ответственным за желудочковое ремоделирование и прогрессирование сердечной недостаточности [20]. Выявленное нами повышение числа аннексин V-положительных мононуклеаров в крови при ИМ происходит, вероятно, в результате эндотелиального повреждения, связанного с разрушением атеросклеротической бляшки. Аннексин V, связываясь на поверхности апоптотических клеток с ФС, повышает защитную реакцию, направленную на снижение риска тромбоза с активацией прокоагулянтных реакций [21].

Основным фактором, вызывающим экспрессию БТШ70, является ишемия. Продукция БТШ70 в этих условиях может быть расценена как механизм адаптации миокарда

к повреждениям. Wei Y. и соавт. продемонстрировали, что повышение экспрессии БТШ70 в кардиомиоцитах часто развивается вследствие ишемической или дилатационной кардиомиопатии [22]. Повышение уровня БТШ70, выявленное в нашем исследовании, вероятно, связано с антиапоптотическими свойствами белка БТШ70. Показано, что БТШ70 может защитить клетки от апоптоза, вызванного действием TNF-α, после активации эффекторных каспаз и задержать процесс гибели, вызванной цитохромом C, в том числе в отношении кардиомиоцитов [23].

#### Заключение

Выявленное в нашем исследовании у обследуемых больных повышение в крови численности аннексин V-ассоциированных апоптотических клеток и содержания белка БТШ70, способствующего устойчивости к воздействию гипоксии и оптимизации реперфузии, вероятно, является проявлением защитной реакции, направленной на снижение тромбогенного потенциала крови при ИМ. Мы полагаем, что большее количество аннексин V-положительных мононуклеаров и более высокий уровень БТШ70 в крови больных ИМпST по сравнению с больными ИМбпST обусловлены объёмом поражения миокарда. Ведь известно, что при ИМбпST имеет место неокклюзирующий тромбоз коронарной артерии, в то время как развитие ИМпST обусловлено полной тромботической окклюзией коронарной артерии. Более высокие значения исследуемых биомаркеров в группе коморбидных больных ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с лицами, у которых имел место ИМ без фоновой ХОБЛ, можно связать с интенсификацией процесса апоптоза на фоне хронического системного воспаления, которое ухудшает клиническое течение обоих заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Погосова Н. В., Соколова О. Ю., Юферева Ю. М., Осипова И. В., Рямзина И. Н. Первые результаты анализа российской части европейского регистра по кардиореабилитации (European cardiac rehabilitation database-eurocared) с участием 13 стран. *Кардиология*. 2015; 55(2):49-56.
2. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.

#### REFERENCES

1. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M., Osipova I.V., Ryamzina I.N. First results of analysis of the Russian part of the European register on cardiac rehabilitation Eurocared (European cardiac rehabilitation database). *Kardiologiya*. 2015; 55(2):49-56. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23169147
2. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465817750524. DOI: 10.1177/1753465817750524.

3. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(156):190139. DOI: 10.1183/16000617.0139-2019.
4. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
5. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9(8):e106163. DOI: 10.1371/journal.pone.0106163. Erratum in: *PLoS One.* 2014; 9(12):e115566.
6. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L, Del Pozo R, Blanco I, et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195724. DOI: 10.1371/journal.pone.0195724
7. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019; 8(1):69. DOI: 10.3390/jcm8010069.
8. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(11):1319-1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
9. Lee H, Shin SH, Gu S, Zhao D, Kang D, et al. Racial differences in comorbidity profile among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2018; 16(1):178. DOI: 10.1186/s12916-018-1159-7.
10. Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(7):399-406. DOI: 10.1038/35017029.
11. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 2000; 356(9225):209-12. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02482-x.
12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, Hartnett J, Zhou W, et al. A realtime, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis.* 2019; 24(1-2):184-197. DOI: 10.1007/s10495-018-1502-7.
13. Mathangasinghe Y, Fauvet B, Jane SM, Goloubinoff P, Nillegoda NB. The Hsp70 chaperone system: distinct roles in erythrocyte formation and maintenance. *Haematologica.* 2021; 106(6):1519-1534. DOI: 10.3324/haematol.2019.233056.
14. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):728-35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
15. Кузьмичев Б. Ю., Воронина Л. П., Тарасочкина Д. С., Полунина О. С., Прокофьева Т. В. и др. Гипергомоцистемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал.* 2019; 14(3):79-87. eLIBRARY ID: 41550888
3. Goedemans L, Bax JJ, Delgado V. COPD and acute myocardial infarction. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(156):190139. DOI: 10.1183/16000617.0139-2019.
4. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
5. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9(8):e106163. DOI: 10.1371/journal.pone.0106163. Erratum in: *PLoS One.* 2014; 9(12):e115566.
6. García-Lucio J, Peinado VI, de Jover L, Del Pozo R, Blanco I, et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2018; 13(4):e0195724. DOI: 10.1371/journal.pone.0195724
7. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019; 8(1):69. DOI: 10.3390/jcm8010069.
8. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(11):1319-1336. DOI: 10.1164/rccm.201604-0690SO.
9. Lee H, Shin SH, Gu S, Zhao D, Kang D, et al. Racial differences in comorbidity profile among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2018; 16(1):178. DOI: 10.1186/s12916-018-1159-7.
10. Hamon Y, Broccardo C, Chambenoit O, Luciani MF, Toti F, et al. ABC1 promotes engulfment of apoptotic cells and transbilayer redistribution of phosphatidylserine. *Nat Cell Biol.* 2000; 2(7):399-406. DOI: 10.1038/35017029.
11. Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 2000; 356(9225):209-12. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02482-x.
12. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, Hartnett J, Zhou W, et al. A realtime, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. *Apoptosis.* 2019; 24(1-2):184-197. DOI: 10.1007/s10495-018-1502-7.
13. Mathangasinghe Y, Fauvet B, Jane SM, Goloubinoff P, Nillegoda NB. The Hsp70 chaperone system: distinct roles in erythrocyte formation and maintenance. *Haematologica.* 2021; 106(6):1519-1534. DOI: 10.3324/haematol.2019.233056.
14. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):728-35. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
15. Kuzmichev B.Yu., Voronina L. P., Tarasochkina D. S., Polunina O. S., Prokofieva T. V., et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for a complicated course of myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan medical journal.* 2019; 14(3):79-87. (in Russ.) eLIBRARY ID: 41550888

16. Васина Л.В., Луговая А.В., Петрищев Н.Н., Серебряная Н.Б. Патогенетическое значение изменения относительного содержания аннексин V+мононуклеаров и CD 59+ лимфоцитов периферической крови при остром коронарном синдроме. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2088;(1):74-80. eLIBRARY ID: 21139575
17. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011; 2(12):e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
18. Masoudi FA, Ponirakis A, Yeh RW, Maddox TM, Beachy J, et al. Cardiovascular care facts: a report from the national cardiovascular data registry: 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(21):1931-1947. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.099.
19. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005; 115(3):565-71. DOI: 10.1172/JCI24569.
20. Shekhar A, Heeger P, Reutlingsperger C, Arbustini E, Narula N, et al. Targeted Imaging for Cell Death in Cardiovascular Disorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(3):476-493. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.018.
21. Osende Olea JI. Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nueva preguntas [Annexin V levels in young patients with acute myocardial infarction: new answers bring new questions]. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(12):1223-5. (in Spanish). DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76792-4.
22. Wei YJ, Huang YX, Shen Y, Cui CJ, Zhang XL, et al. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2009; 332(1-2):103-11. DOI: 10.1007/s11010-009-0179-1.
23. Patterson C, Cyr D. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation. *Circulation*. 2002; 106(21):2741-6. DOI: 10.1161/01.cir.0000041145.30519.6b.
16. Vasina L.V., Lugovaya A.V., Petrishev N.N., Serebryanaya N.B. Pathogenic significance of relative alteration in V-binding mononuclears and CD 59+ lymphocytes of peripheral blood in patients with acute coronary syndrome. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2088;(1):74-80. (in Russ.). eLIBRARY ID: 21139575
17. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011; 2(12):e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
18. Masoudi FA, Ponirakis A, Yeh RW, Maddox TM, Beachy J, et al. Cardiovascular care facts: a report from the national cardiovascular data registry: 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(21):1931-1947. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.099.
19. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005; 115(3):565-71. DOI: 10.1172/JCI24569.
20. Shekhar A, Heeger P, Reutlingsperger C, Arbustini E, Narula N, et al. Targeted Imaging for Cell Death in Cardiovascular Disorders. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(3):476-493. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.018.
21. Osende Olea JI. Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nueva preguntas [Annexin V levels in young patients with acute myocardial infarction: new answers bring new questions]. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(12):1223-5. (in Spanish). DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76792-4.
22. Wei YJ, Huang YX, Shen Y, Cui CJ, Zhang XL, et al. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2009; 332(1-2):103-11. DOI: 10.1007/s11010-009-0179-1.
23. Patterson C, Cyr D. Welcome to the machine: a cardiologist's introduction to protein folding and degradation. *Circulation*. 2002; 106(21):2741-6. DOI: 10.1161/01.cir.0000041145.30519.6b.

#### Информация об авторах

**Наумов Андрей Валентинович**, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, andrey.naumov.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7874-7057>

**Прокофьева Татьяна Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

**Полунина Ольга Сергеевна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

**Сароянц Людмила Валентиновна**, д.м.н., заведующая лабораторно-экспериментальным отделом, Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия, luda\_saroyants@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>

**Полунина Екатерина Андреевна**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

#### Information about the authors

**Andrey V. Naumov**, Post-graduate student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, andrey.naumov.93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7874-7057>

**Tatyana V. Prokofieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, prokofeva-73@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

**Olga S. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>  
**Lyudmila V. Saroyants**, Dr. Sci. (Med.), head of laboratory and experimental Department, Research Institute for the Study of Leprosy, Astrakhan, Russia, luda\_saroyants@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>

**Ekaterina A. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

**Вклад авторов:**

А.В. Наумов — разработка концепции исследования;  
Т.В. Прокофьева, Л.В. Сароянц — получение и анализ  
данных;  
О.С. Полунина — написание текста рукописи;  
Е.А. Полунина — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Author's contribution:**

Naumov A. V. — research design development;  
Prokofieva T. V., Saroyants L. V. — obtaining and analysis  
of the data;  
Polunina O. S. — writing the text of the manuscript;  
Polunina E. A. — review of publications on the topic of  
the article.

**Conflict of interest**

*Authors declares no conflict of interest.*

*Поступила в редакцию / Received: 01.08.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 09.10.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 09.10.2021*

Оригинальная статья  
УДК 616.01/-099  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61>

## Сравнительная характеристика основных параметров суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей

Н.А. Семенцова, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев

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

Автор, ответственный за переписку: Надежда Александровна Семенцова, [n.gorina@inbox.ru](mailto:n.gorina@inbox.ru)

**Аннотация. Резюме.** Цель: выявление особенностей параметров суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК). **Материалы и методы:** 120 пациентов с АГ распределены на три группы: I группа — 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, II группа — 39 пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, III группа — 35 больных АГ без ААНК. Выполнялись лабораторные и инструментальные исследования, включавшие СМАД и ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС) артерий нижних конечностей. Статистическую обработку проводили программами Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США), IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, США). **Результаты:** выявлены более высокие значения систолического АД (САД) у пациентов I группы по сравнению с III ( $p < 0,05$ ). Установлены повышенные показатели вариабельности САД среднесуточной и в дневные часы у пациентов I группы (16 [13; 17] и 15,5 [12; 18] мм рт. ст.), которые значимо отличались от показателей III группы ( $p = 0,005$ ). У пациентов II группы выявлены более высокие значения диастолического АД (ДАД) по сравнению с I группой ( $p < 0,017$ ). Установлены более высокие значения пульсового АД (ПАД) у больных I группы по сравнению со II и III группами ( $p = 0,001$ ). У пациентов I группы в 2 раза реже встречался нормальный тип суточного индекса САД ( $p < 0,017$ ). **Выводы:** клиническая манифестация ААНК сопряжена с более высокими цифрами САД и ПАД, вариабельностью САД и более низкими значениями ДАД, что свидетельствует о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, артериальное давление, суточное мониторирование.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Семенцова Н. А., Чесникова А. И., Терентьев В. П. Сравнительная характеристика основных параметров суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61

## Comparison of the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with hypertension and atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities

N.A. Sementsova, A.I. Chesnikova, V.P. Terentyev

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

Corresponding author: Nadezda A. Sementsova, [n.gorina@inbox.ru](mailto:n.gorina@inbox.ru)

**Abstract. Objective:** To study the features of the parameters of 24-hour blood pressure monitoring (24h-BPM) in patients with hypertension and atherosclerosis of the arteries of the lower extremities (AAL). **Materials and Methods:** A total of 120 patients with hypertension were divided into 3 groups: Group I consisted of 46 patients with hypertension and clinically manifested AAL; Group II included 39 patients with hypertension and asymptomatic AAL; Group III included 35 patients with hypertension without AAL. Laboratory and instrumental studies were performed, including 24h-BPM and ultrasound triplex scanning (USTS) of the arteries of the lower extremities. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, USA), Statistica 10.0 (StatSoft, USA), IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, USA). **Results:** Higher values of systolic blood pressure (SBP) were revealed in Group I patients compared with Group III ( $P < 0.05$ ). Increased variability of daily average and daytime SBP were found in Group I patients (16 [13; 17] and 15.5 [12; 18] mm Hg), which significantly differed from those in Group III ( $P = 0.005$ ). The patients of Group II showed higher values of diastolic blood pressure (DBP) compared with Group I ( $P < 0.017$ ). Higher values of pulse blood pressure (PBP) were found in Group I compared with Groups II and III ( $P = 0.001$ ). In Group I, the normal type of 24-hour index of SBP was 2 times less common ( $P < 0.017$ ). **Conclusions:** The clinical manifestation of AAL is associated with higher SBP and PBP values, SBP variability and lower DBP values, which indicates a higher risk of cardiovascular complications.

© Семенцова Н. А., Чесникова А. И., Терентьев В. П., 2021

**Keywords:** hypertension, atherosclerosis, blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Sementsova N. A., Chesnikova A. I., Terentyev V. P. Comparison of the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with hypertension and atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61.

### Введение

Развитие атеросклероза представляет одну из самых актуальных и приоритетных проблем современного здравоохранения вследствие высокой медико-социальной значимости [1]. Сердечно-сосудистая патология, развитие которой обусловлено атеросклерозом, в течение многих лет остается основной причиной смертности населения большинства экономически развитых стран мира [2]. Российская Федерация относится к странам, в которых показатели заболеваемости, инвалидности, временной утраты трудоспособности и смертности от различных проявлений атеросклероза являются одними из самых высоких [3]. Среди мужчин в возрасте 35–75 лет на 100 000 человек приходится 1447 случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как в большинстве стран мира эта цифра ниже в 2–4 раза [4]. Как известно, атеросклероз, являясь основной причиной развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни, в большинстве случаев приводит к поражению в той или иной степени различных артериальных бассейнов [5, 6]. Не меньший вклад в развитие патологии сердечно-сосудистой системы вносит артериальная гипертензия (АГ). Согласно результатам масштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространённость АГ выросла до 44%, а к 2025 г. число людей, страдающих гипертонической болезнью, увеличится до полутора миллиардов [7]. Повышенное АД является фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [8,9]. В масштабном исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial показана связь между АГ и атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов [10].

Одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения является сочетание АГ и периферического атеросклероза. Выявление особенностей течения АГ у пациентов с сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК) представляется крайне важным для оптимизации терапии и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — выявление особенностей параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с АГ и ААНК разной степени выраженности.

### Материалы и методы

В работе приняли участие 120 пациентов, страдающих АГ. Средний возраст больных составил  $62,1 \pm 3,12$  лет. Все пациенты были сопоставимы по степени и стажу АГ ( $p > 0,05$ ). В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой в течение последних шести месяцев, вторичной (симптоматической) АГ, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, постоянной формой фибрилляции предсердий, гемодинамически значимыми

пораками сердца, тяжёлой патологией печени и почек. Исследование было проведено на базе Ростовской областной клинической больницы Ростова-на-Дону.

В зависимости от наличия и степени выраженности атеросклероза артерий нижних конечностей, все пациенты были разделены на три основные группы. Первую группу составили 46 пациентов с АГ и клинически манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, средний возраст пациентов —  $61,7 \pm 5,5$  лет. Вторую группу — 39 пациентов с АГ и бессимптомным ААНК, средний возраст —  $63,8 \pm 8,1$  лет. В третью группу вошли 35 пациентов с АГ без ААНК, средний возраст —  $60,8 \pm 8$  лет.

Пациенты всех групп получали антигипертензивную терапию, включавшую ингибиторы АПФ (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), бета-адреноблокаторы, диуретики. В большинстве случаев частота назначения различных классов препаратов в группах пациентов существенно не отличалась. Несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, целевые значения АД достигнуты не были у пациентов всех групп.

В группах больных с АГ и ААНК преобладающее большинство составили пациенты мужского пола ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК было статистически значимо больше курильщиков (61%) в сравнении с пациентами с АГ и бессимптомным ААНК (31%,  $p = 0,006$ ), а также с пациентами с АГ и без ААНК (26%,  $p = 0,002$ ).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов разных групп представлена в табл. 1 (стр. 56).

Всем пациентам были выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, эхокардиокопия.

СМАД проводили с помощью портативного аппарата «BP Lab» (Нижний Новгород). По результатам СМАД были проанализированы среднесуточные показатели систолического артериального давления (сСАД), диастолического артериального давления (сДАД), пульсового артериального давления (сПАД), дневные и ночные САД, ДАД и ПАД (дСАД, дДАД, дПАД, нСАД, нДАД, нПАД), среднесуточные, дневные и ночные показатели вариабельности САД, ДАД и ПАД (В сСАД, В дСАД, В нСАД, В сДАД, В дДАД, В нДАД, В сПАД, В дПАД, В нПАД), суточный индекс.

Выраженность атеросклероза оценивали по данным ультразвукового триплексного сканирования (УЗТС) артерий нижних конечностей.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel 16 (2015, Microsoft, США), Statistica 10.0 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistica 26.0 (IBM, США). Сравнительный анализ для определения статистически значимых различий количественных данных проводили при помощи параметрических

Таблица / Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов  
 Clinical and anamnestic characteristics of the patients

Показатели Index	Группы Groups	I группа I group (n=46)	II группа II group (n=39)	III группа III group (n=35)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>mg</sub>
		Возраст, лет Age, years		61,7 ± 5,5	63,8 ± 8,1	60,8 ± 8	<0,014	0,04
Пол, (%) м/ж Sex, (%) m/f		98/2	82/18	37/63	0,014	<0,001	<0,001	<0,001
Курение, (%) Smoking, (%)		61	31	26	0,006	0,6	0,002	0,002
АГ, достигнутая степень, (%) Arterial Hypertension, achieved degree, (%)	1	22	31	34	0,3	0,7	0,2	0,3
	2	39	36	34	0,76	0,88	0,65	0,67
	3	39	33	32	0,58	0,86	0,47	0,55
Стаж АГ, лет Duration of hypertension, years		8,8±6,1	9,7±5,5	8,3±4,8	0,48	0,67	0,24	0,34
Стадия ГБ, (%) Stage of hypertension, (%)	II	-	10	37	0,027	0,007	<0,001	<0,001
	III	100	90	63				
ХИНК, стадия, (%) Chronic ischemia of lower extremity, stage, (%)	I	-	100	-	-	-	-	-
	II	50	-	-				
	III	13	-	-				
	IV	10	-	-				

**Примечание:** различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ,  $p_{mg}$  — межгрупповое сравнение,  $p_1$  — различия между I и II группами,  $p_2$  — различия между II и III группами,  $p_3$  — различия между I и III группами, апостериорный анализ проведен с поправкой на Бонферрони.

ГБ — гипертоническая болезнь, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

**Note:** differences are statistically significant at  $p < 0,05$ ,  $p_{mg}$  — intergroup comparison,  $p_1$  — differences between the 1 and 2 groups,  $p_2$  — differences between the 2 and 3 groups,  $p_3$  — differences between the 1 and 3 groups, the post hoc analysis was performed corrected for Bonferroni.

HD — hypertonic disease, CILE — chronic ischemia of lower extremity.

(t-критерий Стьюдента, метода ANOVA) и непараметрических (Манна-Уитни, Краскела-Уолиса) критериев. Считали, что при  $p > 0,05$  нет статистически значимых различий. При межгрупповом сравнении апостериорный анализ проводился с поправкой на Бонферрони. Статистически значимыми признавались различия величин при уровне  $p < 0,017$  в случае сравнения трёх групп.

**Результаты**

Сравнительная характеристика показателей САД, ДАД и ПАД представлена на рис. 1.

Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимом ( $p = 0,001$ ) различии показателя сСАД (мм рт. ст.) у пациентов I и III групп (134 [123; 144] мм рт. ст. и 121 [113; 127] мм рт. ст. соответственно). Между пациентами I и III групп различия не являлись статистически значимыми, но отмечалась отчетливая тенденция

к более высоким значениям показателя в группе пациентов с клинически манифестированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей ( $p = 0,06$ ). Анализ параметров сДАД (мм рт. ст.) выявил статистически значимо более высокие значения показателя у пациентов II группы (78 [74; 85] мм рт. ст.) в сравнении с пациентами I (72 [68; 79]) мм рт. ст.) и III (71 [67; 78] мм рт. ст.) групп.

Следует отметить, что наиболее высокие значения показателей дСАД (мм рт. ст.) и нСАД (мм рт. ст.) были зарегистрированы у пациентов I группы (134,5 [126; 145] мм рт. ст. и 129,5 [120; 147] мм рт. ст. соответственно), наименьшие — у пациентов III группы (121 [113; 129] мм рт. ст. и 113 [109; 129] мм рт. ст. соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие выраженного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей усугубляет течение АГ.

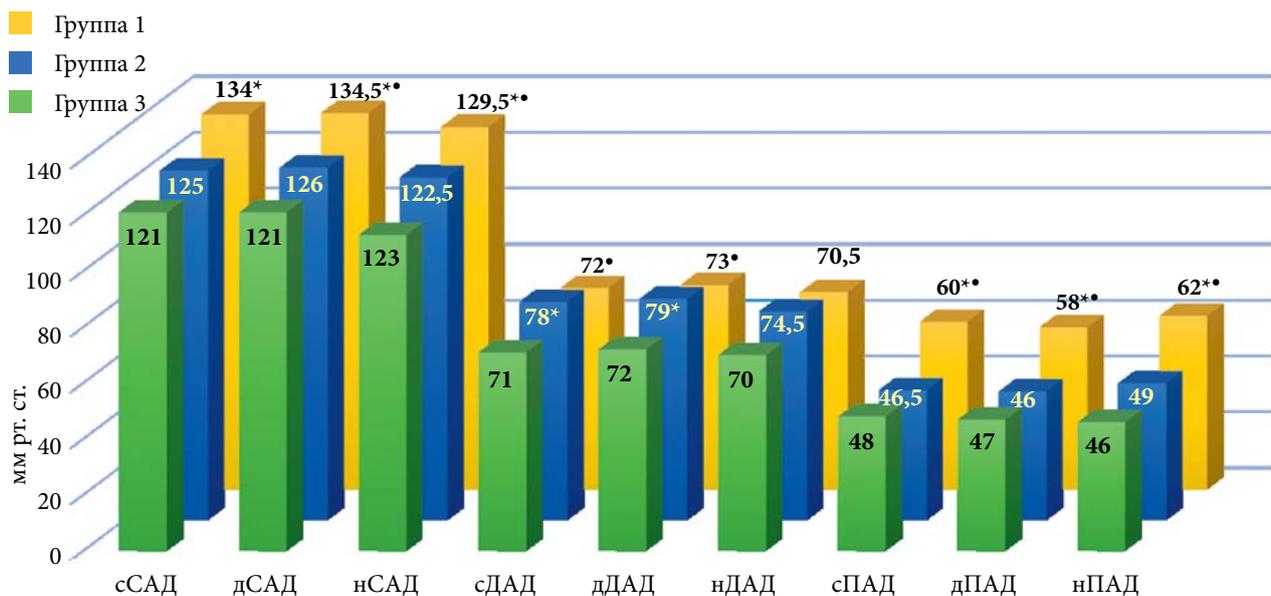


Рисунок 1. Сравнительная характеристика показателей САД, ДАД и ПАД (мм рт. ст.)

Figure 1. Comparative characteristics of indicators of SBP, DBP and PBP (mmHg.)

**Примечание:** \* —  $p < 0,017$  в сравнении с III группой, \* —  $p < 0,017$  в сравнении со II группой. Апостериорный анализ проведен с поправкой на Бонферрони.

**Note:** \* —  $p < 0,017$  comparison with III group, \* —  $p < 0,017$  comparison with II group. The post hoc analysis was performed corrected for Bonferroni.

У больных трех групп показатели дДАД (мм рт. ст.) согласно пороговым значениям среднего АД, предложенным экспертами Европейского общества изучения гипертонии, были отнесены к категории «нормальное ДАД» [11], вместе с тем нДАД (мм рт. ст.) превышало нормальные значения у больных II группы (74,5 [65,5; 81] мм рт. ст.). Наибольшие значения дДАД регистрировались у пациентов II группы (79 [73; 86,5] мм рт. ст.), наименьшие — у пациентов III группы (72 [67; 79] мм рт. ст.).

Анализ параметров ПАД день и ПАД ночь (мм рт. ст.) свидетельствует о превышении показателей по сравнению с нормой ( $\geq 53$  мм рт. ст.) у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (58 [52; 70] мм рт. ст. и 62 [54; 69] мм рт. ст. соответственно). Различия были статистически значимы в сравнении с пациентами второй и третьей групп ( $p = 0,001$ ). Наиболее высокие значения сПАД (мм рт. ст.) были выявлены у пациентов I группы с АГ и выраженным ААНК (60 [53; 70] мм рт. ст.), которые статистически значимо превосходили значения у пациентов II (46,5 [39; 52,5] мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ) и у пациентов III групп (48 [38; 57] мм рт. ст.,  $p = 0,001$ ).

Сравнительная характеристика показателей вариабельности САД, ДАД и ПАД представлена на рис. 2 (стр. 58).

Анализ показателей В сСАД (мм рт. ст.) и В дСАД (мм рт. ст.) свидетельствует о превышении значений по сравнению с нормой ( $> 15$  мм рт. ст.) у пациентов первой группы (16 [13; 17] мм рт. ст. и 15,5 [12; 18] мм рт. ст. соответственно). Различия были статистически значимы в сравнении с пациентами третьей группы (13 [11; 16] мм рт. ст. и 12 [10; 15] мм рт. ст.,  $p = 0,005$ ). Вариабельность нСАД, сДАД, дДАД и нДАД (мм рт. ст.) была в пределах физиологической нормы у пациентов трех групп. Наиболее высокие значения вариабельности сПАД, дПАД

и нПАД (мм рт. ст.) регистрировались у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (11 [9; 15] мм рт. ст., 11 [9; 15] мм рт. ст. и 9 [7; 12] мм рт. ст.), которые статистически значимо превосходили значения у пациентов второй (9 [7; 10] мм рт. ст., 9 [6; 10] мм рт. ст. и 6,5 [6; 8,5] мм рт. ст.,  $p < 0,017$ ) и третьей групп (9 [7; 11] мм рт. ст., 8 [7; 11] мм рт. ст. и 6 [5; 7] мм рт. ст.,  $p < 0,017$ ).

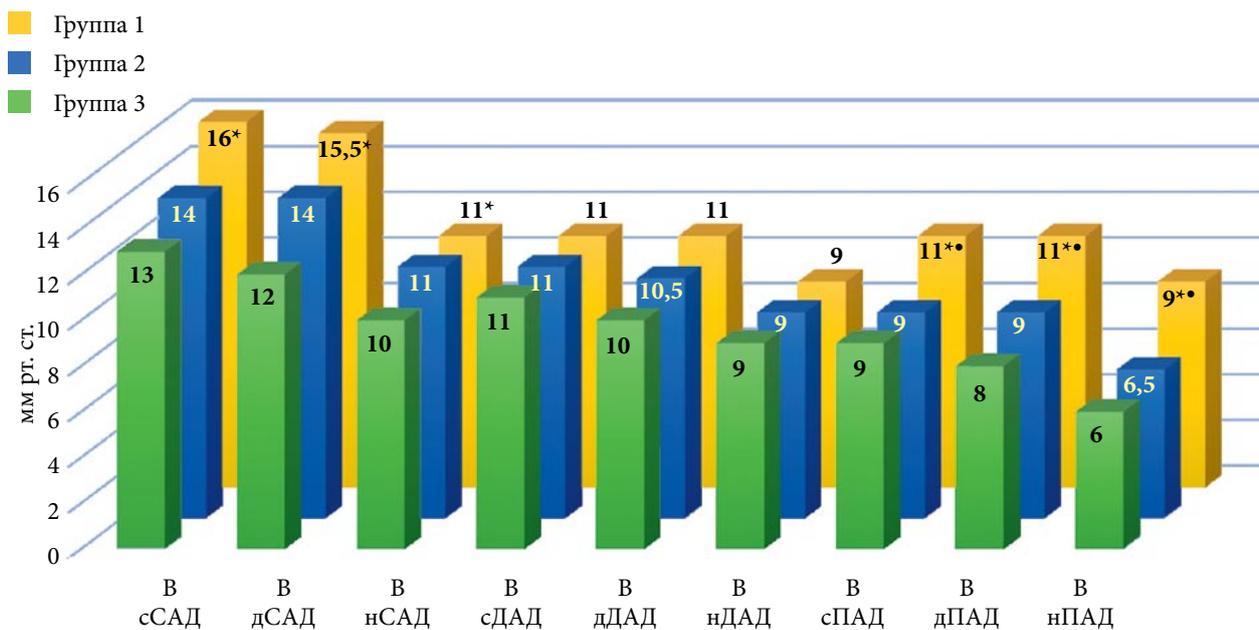
Распределение пациентов согласно СИ САД и ДАД в каждой группе представлено в табл. 2. (стр. 58).

При анализе СИ САД (%) было выявлено, что статистически значимо меньшее количество пациентов с нормальным типом суточного профиля АД «dipper» встречалось среди пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК (15,2%) в сравнении с пациентами второй (38,5%,  $p = 0,045$ ) и пациентами третьей групп (42,8%,  $p = 0,016$ ).

Изучение показателей СИ ДАД (%) продемонстрировало наибольшую частоту встречаемости патологического суточного профиля по типу «non-dipper» у пациентов I группы в сравнении с пациентами III группы (50% и 17,9% соответственно,  $p = 0,003$ ).

Наличие повышенного артериального давления (АД) у пациентов с АГ большинство исследователей причин периферического атеросклероза считает значимым фактором его развития [12]. По данным авторов объединенного международного североатлантического консенсуса ангиологов TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus), наличие АГ увеличивает риск развития периферического атеросклероза у мужчин в 2,5 раза, у женщин — в 3,9 раза [13].

Атеросклеротическое поражение сосудов любого бассейна стимулирует прогрессирование АГ, в то время как АГ потенцирует развитие атеросклероза и приближает его исходы [14].



**Рисунок 2.** Сравнительная характеристика показателей вариальности САД, ДАД и ПАД (мм рт. ст.)  
 Figure 2. Comparative characteristics of indicators of variability SBP, DBP and PBP (mmHg.)

**Примечание:** \* —  $p < 0,017$  в сравнении с III группой, \* —  $p < 0,017$  в сравнении со 2-й группой. Апостериорный анализ проведен с поправкой на Бонферрони.

**Note:** \* —  $p < 0,017$  comparison with III group, \* —  $p < 0,017$  comparison with II group. The post hoc analysis was performed corrected for Bonferroni.

Таблица / Table 2

**Распределение пациентов с учетом СИ САД и ДАД в исследуемых группах**  
 Distribution of patients according to daily index SBP and DBP in the study groups

Суточный индекс, абс. (%) Daily index, absolute number (%)		I группа I group	II группа II group	III группа III group	Уровень значимости Significance level p-value			
					P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>mg</sub>
Dipper 10<СИ<20	САД	15,2%	38,5%	42,8%	0,045	0,7	0,016	0,013
	ДАД	26,1%	46,2%	34,3%	0,054	0,3	0,42	0,15
Non-dipper 0<СИ<10	САД	41,3%	35,9%	28,6%	0,6	0,23	0,23	0,4
	ДАД	50%	17,9%	40%	0,003	0,036	0,37	0,009
Over-dipper СИ> 20	САД	2,2%	2,5%	2,9%	0,9	0,8	0,9	0,9
	ДАД	4,3%	5,1%	5,7%	0,86	0,9	0,7	0,96
Night-peaker СИ<0	САД	41,3%	23,1%	25,7%	0,075	0,79	0,14	0,1
	ДАД	19,6%	30,8%	20%	0,13	0,19	0,96	0,41

**Примечание:** различия статистически значимы при  $p < 0,05$ ,  $p_{mg}$  — межгрупповое сравнение,  $p_1$  — различия между I и II группами,  $p_2$  — различия между II и III группами,  $p_3$  — различия между I и III группами. Апостериорный анализ проведен с поправкой на Бонферрони.

**Note:** differences are statistically significant at  $p < 0,05$ ,  $p_{mg}$  — intergroup comparison,  $p_1$  — differences between the I and II groups,  $p_2$  — differences between the II and III groups,  $p_3$  — differences between the I and III groups, the post hoc analysis was performed corrected for Bonferroni.

Повышение АД сопровождается хроническим напряжением артериальной стенки с ранними дистрофическими ее изменениями, что может усугублять прогрессирование атеросклеротического процесса, от дестабилизации бляшки до развития генерализованного атеротромбоза.

При анализе показателей СМАД в данном исследовании было выявлено, что наиболее высокие значения САД за все временные промежутки регистрируются у пациентов с АГ и выраженным атеросклерозом ААНК, что, по-видимому, является следствием нарушения демпфирующей и транспортной функций артерий в результате значительного атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Более высокие значения сДАД и дДАД у пациентов с АГ и бессимптомным периферическим атеросклерозом по сравнению с показателями у пациентов с АГ без признаков сопутствующего ААНК, возможно, обусловлены более выраженным повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Вместе с тем, согласно данным литературы, при наличии выраженного атеросклеротического процесса, ДАД имеет тенденцию к снижению за счёт нарушения амортизирующей функции эластических сосудов и смещения отраженной пульсовой волны из фазы диастолы в раннюю систолу [15], что и было продемонстрировано в нашем исследовании: пациенты с АГ и клинически манифестированным ААНК имели более низкие значения ДАД по сравнению с показателями у больных с бессимптомным течением периферического атеросклероза.

Высокое ПАД, выявленное у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК, может

свидетельствовать о значительном повышении жесткости сосудистой стенки на фоне выраженного атеросклероза, что, как известно, является основным механизмом, приводящим в росту ПАД, и предиктором высокого сердечно-сосудистого риска.

О более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и выраженным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей позволяют судить и более высокие значения вариабельности САД у пациентов первой группы.

Анализ СИ продемонстрировал, что у пациентов с АГ и клинически манифестированным ААНК реже встречался нормальный тип суточного профиля САД «dipper» и чаще выявлялись случаи повышения САД в ночное время, а также недостаточного снижения ДАД. Вместе с тем у пациентов с бессимптомным ААНК отмечалась отчётливая тенденция к более частой встречаемости повышения ДАД в ночное время («night-peaker»).

### Вывод

АГ и атеросклероз сосудов нижних конечностей являются ассоциированными патологиями, взаимоотягочающими течение друг друга. Клиническая манифестация атеросклеротических изменений сосудов нижних конечностей сопряжена с более высокими цифрами среднесуточного, дневного и ночного САД и ПАД, вариабельности САД и более низкими значениями среднесуточного и дневного ДАД. Выявленные изменения свидетельствуют о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ при наличии сопутствующего клинически манифестированного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В. А., Шевченко А. С., Исаева А. С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 3(1-2):57-62. eLIBRARY ID: 38165738
2. Сергиенко С. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. *Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения*. М.: ПатиСС; 2017. eLIBRARY ID: 27631153
3. Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 3(28):5-22. eLIBRARY ID: 29667695
4. Yao X, Yan C, Zhang L, Li Y, Wan Q. LncRNA ENST00113 promotes proliferation, survival, and migration by activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in atherosclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16):e0473. DOI: 10.1097/MD.000000000010473.
5. Roever L, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, O'Connell JL, et al. Epicardial adipose tissue and carotid artery disease: Protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(17):e0273. DOI: 10.1097/MD.000000000010273.

### REFERENCES

1. Akhmedov V. A., Shevchenko A. S., Isaeva A. S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *RMJ. Medical Review*. 2019; 3(1-2):57-62. (In Russ.). eLIBRARY ID: 38165738
2. Sergienko S. V., Ansheles A. A., Kukharchuk V. V. *Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment*. M.: Patiss; 2017 (in Russ.). eLIBRARY ID: 27631153
3. Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017; 3(28):5-22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29667695
4. Yao X, Yan C, Zhang L, Li Y, Wan Q. LncRNA ENST00113 promotes proliferation, survival, and migration by activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in atherosclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16):e0473. DOI: 10.1097/MD.000000000010473.
5. Roever L, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, O'Connell JL, et al. Epicardial adipose tissue and carotid artery disease: Protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(17):e0273. DOI: 10.1097/MD.000000000010273.

6. Kim M, Kim M, Yoo HJ, Lee E, Chae JS, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS One*. 2017; 12(12):e0186693. DOI: 10.1371/journal.pone.0186693.
7. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования эссе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4):4-14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
9. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1):6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
10. Mortality after 16 years for participants randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1996; 94(5):946-51. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.946. Erratum in: *Circulation*. 1997; 95(3):760. PMID: 8790030.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019; 40(5):475. PMID: 30165516.
12. Евсиков Е. М., Вечорко В. И., Теплова Н. В., Жапуева М. Х., Артамонова Н. Г. Факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(1):150-155. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-150-155
13. TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. 2015; 22(5):663-77. DOI: 10.1177/1526602815592206.
14. Ткаченко Е. И., Петраш В. В., Орешко Л. С., Ильина Л. В., Литяева М. П. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6):192. eLIBRARY ID: 27694999.
15. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милиагин В. А. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(2):4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
6. Kim M, Kim M, Yoo HJ, Lee E, Chae JS, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS One*. 2017; 12(12):e0186693. DOI: 10.1371/journal.pone.0186693.
7. Boytsov S. A., Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonova G. V., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from eccd. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4):4-14. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
9. Chazova I. E., Zhernakova Y. V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic hypertension*. 2019; 16(1):6-31. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
10. Mortality after 16 years for participants randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1996; 94(5):946-51. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.946. Erratum in: *Circulation*. 1997; 95(3):760. PMID: 8790030.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019; 40(5):475. PMID: 30165516.
12. Evsikov E. M., Vechorko V. I., Teplova N. V., Zhapueva M. H., Artamonova N. G. Factors and mechanisms of arterial hypertension development in patients with atherosclerosis of lower limb arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1):150-155. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-150-155
13. TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Endovasc Ther*. 2015; 22(5):663-77. DOI: 10.1177/1526602815592206.
14. Tkachenko E. I., Petrash V. V., Oreshko L. S., Ilina L. V., Litayeva M. P. The risk factors of atherosclerosis development in ontogenesis. *Modern problems of science and education*. 2016;(6):192. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27694999.
15. Vasyuk Yu. A., Ivanova S. V., Shkolnik E. L., Kotovskaya Yu. V., Milyagin V. A., et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(2):4-19. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

#### Информация об авторах

**Семенцова Надежда Александровна**, аспирант кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n.gorina@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1666-0340>

**Чесникова Анна Ивановна**, д. м. н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [rostov-ossn@yandex.ru](mailto:rostov-ossn@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

**Терентьев Владимир Петрович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [vpterev@mail.ru](mailto:vpterev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>

#### Вклад авторов:

Н.А. Семенцова, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев — разработка дизайна исследования; написание текста рукописи; получение и анализ данных;

Н.А. Семенцова — сбор материала; обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Nadezda A. Sementsova**, PhD student of Department of internal medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [n.gorina@inbox.ru](mailto:n.gorina@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1666-0340>

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of Department of internal medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [rostov-ossn@yandex.ru](mailto:rostov-ossn@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

**Vladimir P. Terentyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the department of internal medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [vpterev@mail.ru](mailto:vpterev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>

#### Authors' contribution:

N.A. Sementsova, A.I. Chesnikova, V.P. Terentyev — research design development; writing the text of the manuscript; obtaining and analysis of the data;

N.A. Sementsova — data acquisition; review of publications on the topic of the article.

#### Conflict of interest

*Authors declares no conflict of interest.*

*Поступила в редакцию / Received: 11.11.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 13.11.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 15.11.2021*

Клинический случай  
УДК 616.12-008.318-056.7-073.97:616.12-008.313.3:615.22  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66>

## Манифестация электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом Іс класса Этацизином

Ю. Н. Сазонова

Лечебно-реабилитационный центр № 1, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Юлия Николаевна Сазонова, [julya.zu@yandex.ru](mailto:julya.zu@yandex.ru)

**Аннотация. Резюме.** Представлено клиническое наблюдение пациента с манифестированным синдромом Бругада на фоне лечения антиаритмическим препаратом Іс класса этацизином. Особенностью этого случая является полное исчезновение ЭКГ-признаков синдрома Бругада и нормализация ЭКГ после отмены препарата. Врачу функциональной диагностики важно своевременно обращать внимание на Бругада-паттерн ЭКГ и рассматривать подобные изменения не только в связи с субэпикардиальной ишемией и возможным повреждением миокарда.

**Ключевые слова:** синдром Бругада, желудочковая экстрасистолия

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сазонова Ю. Н. Манифестация электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом Іс класса Этацизином. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):62-66. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66.

## Manifestation of electrocardiographic signs of the Brugada syndrome in the setting of therapy with class Ic antiarrhythmic drug Ethacizine

Yu. N. Sazonova

Treatment and rehabilitation center No.1, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Yuliya N. Sazonova, [julya.zu@yandex.ru](mailto:julya.zu@yandex.ru)

**Abstract.** The article presents a clinical case of a patient presenting with electrocardiographic signs of the Brugada syndrome in the setting of therapy with class Ic antiarrhythmic drug Ethacizine. The special feature of this case is a complete disappearance of ECG signs of the Brugada syndrome and the normalization of ECG after withdrawal of the drug. For a functional diagnostician, it is important to pay timely attention to the Brugada pattern on the ECG and consider such changes not only in connection with subepicardial ischemia and possible myocardial damage.

**Keywords:** Brugada syndrome, ventricular extrasystolia

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Sazonova Yu. N. Manifestation of electrocardiographic signs of the Brugada syndrome in the setting of therapy with class Ic antiarrhythmic drug Ethacizin. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021; 12(4):62-66. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66.

### Введение

«Синдром Бругада (СБ) — одно из заболеваний с крайне высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте»<sup>1</sup>. Основным диагностическим проявлением СБ служит формирование типичного паттерна на электрокардиограмме (ЭКГ) в правых прекардиальных отведениях (V1–V3), иногда в сочетании с блокадой правой ножки пучка Гиса. Особенность СБ заключается в том, что типичный паттерн ЭКГ, лежащий в основе диагноза, часто носит транзиторный характер или выявляется непосредственно перед развитием угрожающих жизни аритмий, индуцируется лекарственными препаратами

или физическими факторами (гипертермия). В настоящем наблюдении мы приводим случай проявления СБ (ЭКГ 1 типа) на фоне терапии антиаритмическим препаратом Іс класса этацизином.

Синкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ 1 типа потенциально должны быть отнесены к группе высокого риска, а бессинкопальные пациенты со спонтанной ЭКГ 1 типа — к группе промежуточного риска.

«Клинический мониторинг частоты спонтанного подъема сегмента ST и изменения его морфологии целесообразно проводить как у симптомных пациентов, так и у пациентов без клинических проявлений заболевания, а также у их ближайших родственников, особенно в тех случаях, когда подъем сегмента ST развивается только в результате выполнения провокационных фармакологических проб или на фоне приёма антиаритмических препаратов»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации «Синдром Бругада». Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2020 г. Доступно по: <https://racs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf>. Дата обращения: 09.09.2021 г.

### Клинический случай

Больная К., 61 год, обратилась в клинику 31.10.2019 г. с жалобами на перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, колющие боли в груди без связи с нагрузкой, повышение АД 150/90 мм рт. ст. (раб. 120/80).

**Анамнез.** Такие жалобы беспокоят с июля 2019 г. Принимает индап 2,5 мг/сутки, вамлосет 5/160 мг/сутки, ливазо 2 мг/сутки, этацизин 50 мг 1/2 таб. 3 раза в день. Хронические заболевания — сахарный диабет 2 типа. Со слов пациентки, пароксизм желудочковой тахикардии в анамнезе. Наследственность: у матери инфаркт миокарда (ИМ), у отца ишемическая болезнь сердца (ИБС).

**Объективный осмотр.** Рост — 170 см, вес — 73 кг, ИМТ — 27, АД — 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 85 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в минуту. Состояние больной — удовлетворительное. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Голени пастозны.

**Обследование.** УЗИ сердца — уплотнение стенки аорты, коэффициент атерогенности (КА). Увеличение массы миокарда. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) — 1 ст. На ЭКГ в покое ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 в мин., признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), PQ=180 мс, QRS=92 мс, QT=400 мс. Патологических изменений сегмента ST нет. Регистрируются частые вентрикулярные экстрасистолы по типу блокады левой ножки пучка Гиса. Холтер ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 43–87, частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) — 1134.

Диагноз — «Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Аритмический вариант. Нарушение ритма сердца (НРС) по типу частой ЖЭ. Градация по Лауну IVa. Гипертоническая болезнь III ст., достигнутая 2 ст., риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2а функционального класса (ФК) 2. Код в международной классификации болезней (МКБ) — 10 20.8».

Больной было рекомендовано следующее лечение:

1. Индап — 2,5 мг утром.
2. Этацизин — 50 мг (1 таб.) 3 р./сутки.
3. Вамлосет — 5/160 мг днем.
4. Ливазо — 2 мг вечером.
5. Кардиомагнил — 75 мг утром.
6. Омакор — 1 кап. 1 раз в день, 1 мес.

При повторном обращении в клинику 14.11.2020 г. было выявлено следующее: пациентка продолжает предъявлять жалобы на сердцебиения, повышение АД 170/90 мм рт. ст. (раб. 120/80). Принимает индап 2,5, вамлосет 5/160 мг, Ливазо 2 мг, этацизин 50 мг (1 таб.) 3 раза в сутки.

**Объективный осмотр.** Рост — 170 см, вес — 73 кг, ИМТ — 27, АД — 130/80 мм рт.ст, ЧСС — 85 в минуту, ЧДД — 18 в минуту. Состояние удовлетворительное. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Отёков нет. При обследовании выявлено: УЗИ сердца (14.11.2020) — ГЛЖ, ДДЛЖ 1 типа, фракция выброса (ФВ) 62%.

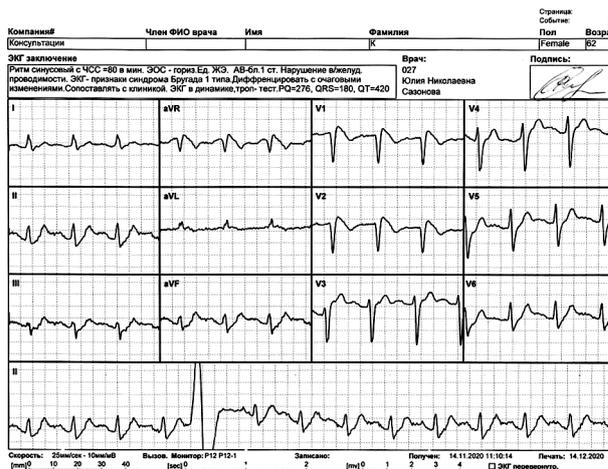


Рисунок 1. ЭКГ Пациент К., 62 г. Синдром Бругада.  
Figure 1. ECG Patient K, 62 yr. Brugada syndrome.



Рисунок 2. Холтер-ЭКГ. Пациент К., 62 г.  
Признаки синдрома Бругада. Частая ранняя  
вентрикулярная экстрасистолия.

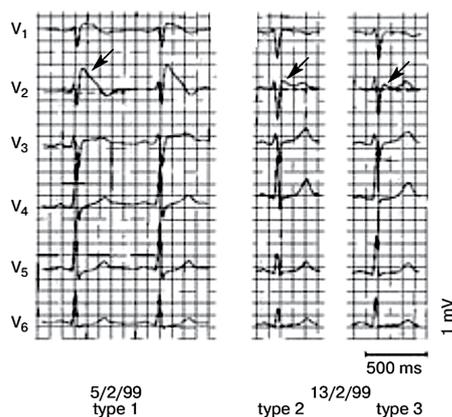
Figure 2. Holter-ECG Patient K., 62 yr. Signs of Brugada syndrome. Frequent early ventricular extrasystole.

ЭКГ (14.11.2020): ритм синусовый с ЧСС 80 в мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) — горизонтальная. ЭКГ — признаки синдрома Бругада. Дифференцировать с очаговыми изменениями, субэпикардальной ишемией передне-перегородочной области ЛЖ. Единичная ЖЭ. АВ-блокада 1 ст. PQ=276 мс, QRS=180 мс, QT=420 мс, QTc=485 мс. Рекомендовано ЭКГ в динамике, троп-тест. На момент снятия ЭКГ жалоб на боли в области сердца пациентка не предъявляла.

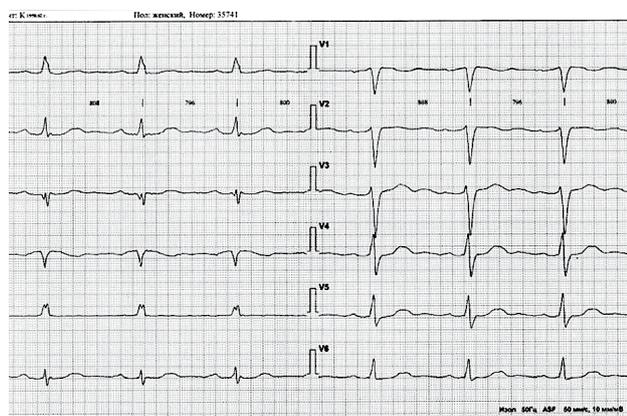
Изменения на ЭКГ соответствуют I типу синдрома Бругада (рис. 1).

Холтер ЭКГ (16.11.2020): ритм синусовый с ЧСС-мин. 52, макс. 99 в мин. ЖЭ — 44, в том числе ранние. Градация по Lown-Wolf-Ryan — V класс. Нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости (QRS 180 мс). Преходящий подъём ST до 2,5 мм. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Манифестированный синдром Бругада? (рис. 2).

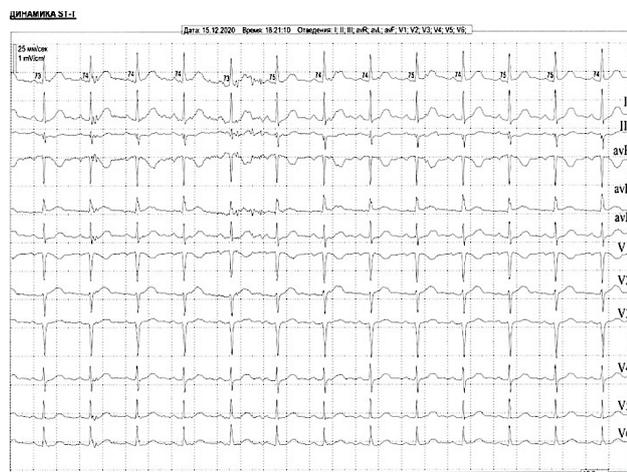
Регистрируются вентрикулярные экстрасистолы с широким комплексом QRS по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (возможная локализация аритмии



**Рисунок 3. Типы синдрома Бругада.**  
*Figure 3. Types of Brugada syndrome.*



**Рисунок 4. ЭКГ Пациент К., 62 г.**  
**После отмены этацизина.**  
*Figure 4. ECG Patient K., 62 yr.*  
*After the Ethacizyn withdrawal.*



**Рисунок 5. Пациент К., 62 г.**  
**Холтер-ЭКГ после отмены этацизина**  
*Figure 5. Patient K., 62 yr.*  
*Holter-ECG after Ethacizyn withdrawal*

— правый желудочек). Отмечены удлинение интервала PR до 252 мс. АВ-блокада 1 ст., увеличение длительности комплекса QRS до 0,172 с., увеличение интервала QTc до 454 мс. В правых прекардиальных отведениях (V1–V2) отмечен сводчатый подъём сегмента ST (типа coved) с отрицательной конечной частью зубца T (паттерн ЭКГ, типичный для первого варианта СБ) (см. рис. 3).

Троп-тест (14.11.2020) — отрицательный.

Диагноз — «ИБС. Аритмический вариант. НРС по типу частой ЖЭ. Градация по Лауну V. Гипертоническая болезнь III ст., достигшая 2 ст., риск 4. ХСН 2а, ФК 2. Манифестированный синдром Бругада? Код МКБ 10 I 49.8».

Рекомендовано следующее:

1. Индап — 2,5 мг утром.
2. Вамлосет — 10/160 мг днем.
3. Предуктал ОД — 1 таб. 1 раз в день, 3 мес.
4. Кордарон — 200 мг 1 таб. 2 раза в день 10 дней, далее по 1 таб. 1 раз в сутки 5 дней в неделю (суб., воскр. — перерыв).

5. Розувастатин — 10 мг вечером.

6. Клопидогрел — 75 мг утром.

При сердцебиении — бравадин 5 мг. При повышении АД — физиотенз 0,4 мг под язык.

В связи с появлением на ЭКГ признаков синдрома Бругада этацизин был отменен. Пациент переведён на приём кордарона по схеме 200 мг 1 таб. 2 раза в сутки 10 дней, далее по 1 таб. 1 раз в сутки 5 дней в неделю (суб., воскр. — перерыв).

ЭКГ от 18.11.2020 (после отмены этацизина, на фоне приёма кордарона) синусовый ритм с ЧСС=75 в мин. ЭОС — горизонтальная. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. PQ=190 мс, QRS=100 мс, QT=480 мс. По сравнению с ЭКГ от 14.11.2020 ЭКГ-признаки синдрома Бругада отсутствуют, нарушения ритма не зарегистрированы (рис. 4).

Холтер-ЭКГ (15.12.2020) после отмены этацизина. ЭКГ-признаки синдрома Бругада отсутствуют (рис. 5).

### Обсуждение

«СБ — гетерогенное генетическое заболевание с высоким риском ВСС» [1]. Ключевым звеном патогенеза СБ является генетически детерминированное нарушение ионных каналов кардиомиоцита, обусловленное мутациями гена SCN5A. Ген кодирует структуру  $\alpha$ -субъединицы натриевых каналов кардиомиоцита, обеспечивающих быстрый натриевый ток потенциала действия ( $I_{Na}$ ). Основным диагностическим критерием СБ служит регистрация типичного сводчатого типа (coved) ЭКГ или «шатра» не менее, чем в двух правых прекардиальных отведениях (V1–V3) без признаков ишемических изменений в дискордантных отведениях и имеет несколько типов (табл. 1, рис. 5). Дополнительными электрокардиографическими признаками являются блокада правой ножки пучка Гиса и периодическое удлинение интервала PR.

Особенностью СБ является то, что типичный паттерн ЭКГ, в отличие от синдрома удлиненного интервала QT и других врожденных аритмогенных каналопатий, является непостоянным. Характерные изменения ЭКГ более выражены в период перед развитием фибрилляции желудочков или сразу после неё, могут провоцироваться рядом лекарственных препаратов. Официальный протокол обследования

Таблица 1 / Table 1

**Диагностические критерии синдрома Бругада. Аномалии сегмента ST в отведениях V1–V3**  
*Criteria for the diagnosis of Brugada Syndrome ST segment anomalies in leads V1–V3*

ЭКГ-изменения <i>ECG-Changes</i>	Тип 1 <i>Type1</i>	Тип2 <i>Type2</i>	Тип 3 <i>Type3</i>
Волна J <i>J Wave</i>	>2 мм >2 mm	>2 мм >2 mm	>2 мм >2 mm
Тип сегмента ST <i>Type of ST segment</i>	Сводчатый <i>Vaulted</i>	Седловидный <i>Saddleback</i>	Седловидный <i>Saddleback</i>
Конечная часть ST <i>The final ST part</i>	Постоянно-отриц.(-) <i>Constantly negative</i>	>1 мм >1 mm	Подъём ST<1мм <i>Elevation ST&lt;1 mm</i>
Зубец T <i>T Wave</i>	Отрицательный(-) <i>Negative (-)</i>	+или +/- <i>+ or +/-</i>	+ +

больных с подозрением на СБ, рекомендованный рабочей группой Европейского кардиологического общества, включает использование проб с внутривенным введением антиаритмических препаратов I класса, таких как гилуритмал в дозе 1 мг/кг, прокаинамид в дозе 10 мг/кг и флекаинид в дозе 2 мг/кг или 400 мг перорально<sup>1</sup>. Кроме препаратов, используемых при пробах, существует ряд медикаментозных препаратов и химических соединений, способных вызывать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Подобный эффект описан при применении антиаритмических препаратов I класса (блокаторы натриевых каналов пилсикаинид, пропafenон, лидокаин), II класса (β-адреноблокатор пропранолол), IV класса (блокаторы кальциевых каналов верапамил, дилтиазем); антиангинальных (нитросорбид, изосорбид динитрат, никорандил) и психотропных препаратов (трициклические и тетрациклические антидепрессанты, блокаторы обратного захвата серотонина); антигистаминных препаратов (блокатор гистаминовых рецепторов H1 дименгидринат); анестетиков (пропофол, бипивакаин, метадон), а также при алкогольной и кокаиновой интоксикации.

В работе J. Juntilla и соавт. [2] обобщено наблюдение 47 больных с индуцированным паттерном СБ. У 16 пациентов бругадоподобный тип ЭКГ был спровоцирован гипертермией, у 26 — приёмом различных лекарственных препаратов (антидепрессантов, антиаритмических, антигистаминных, анестетиков и другими). У 24 (51%) из 47 больных имелись злокачественные желудочковые тахикардии, у 18 (38%) произошла ВСС или клиническая смерть, у 3 отмечены обмороки и у 3 — желудочковая тахикардия. По поводу мерцательной аритмии 9 пациентов получали антиаритмические препараты (пропafenон, флекаинид, прокаинамид).

«В мировой литературе не было описаний выявления Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ на фоне приема этацизина. Это прежде всего объясняется тем, что данный отечественный препарат IC класса не используется широко в других странах (как пилсикаинид, который применяется преимущественно в Японии)» [3]. Этацизин — эффективный и достаточно безопасный препарат IC класса, широко используемый как препарат первого ряда у больных с идиопатической желудочковой экстрасистолгией [3]. Однако на 9-м Конгрессе Российского холтеровского общества (РОХМИНЭ) был представлен случай, аналогичный нашему, — возникновение картины СБ на ЭКГ у женщины 56 лет с желудочковой экстрасистолгией

на фоне приема этацизина (также с положительным антиаритмическим эффектом)<sup>2</sup>.

«Это свидетельствует о том, что не все препараты, провоцирующие возникновение проявлений СБ на ЭКГ хорошо известны. Однако возникает ещё один очень важный, с нашей точки зрения, вопрос. Как клинически интерпретировать лекарственно индуцированные проявления СБ?» Лекарственно индуцируемое удлинение интервала QT расценивается как вторичный или приобретённый синдром удлинённого интервала QT, при котором прекращение влияния провоцирующего фактора является надёжным способом устранения риска опасных аритмий и не подразумевает последующий диагноз «синдром удлиненного интервала QT». Однако при лекарственно индуцируемом СБ такой подход не используется и выявление типичного паттерна ЭКГ не менее чем в двух правых грудных отведениях после введения терапевтических доз прокаинамида, гилуритмала или флекаинида достаточно для постановки клинического диагноза СБ [3].

В то же время появление паттерна СБ на ЭКГ при применении других препаратов (прежде всего Ic класса), которые, как видно из нашего наблюдения и данных литературы, также могут вызывать те же изменения ЭКГ, не расцениваются пока как метод валидной диагностики скрыто протекающего СБ. «Молекулярно-генетическая диагностика также не стала пока «золотым стандартом» в диагностике СБ (табл. 2). Не у всех больных с типичным клинко-электрокардиографическим паттерном СБ имеется дефект натриевых каналов, что свидетельствует о наличии молекулярно-генетической гетерогенности данного заболевания; приблизительно в 25% случаев генетика заболевания неясна, в 15% случаев у больных отсутствует характерный семейный анамнез, что может быть следствием спорадических мутаций [2]. Кроме того, проблемой широкого использования молекулярно-генетической диагностики является её высокая стоимость.

Я также считаю, что все лекарственно индуцируемые случаи регистрации СБ обуславливают необходимость того же подхода, что и результаты рекомендуемых рабочей группой Европейского кардиологического общества

<sup>2</sup> Цыганков Е.В., Донецкая О.Л., Горюхина А.А. Изменения ЭКГ на фоне приема этацизина. *Материалы 9-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и 2-го Конгресса «Клиническая электрокардиология»*. 2008.

Таблица 2/ Table 2

**Гены, ответственные за развитие синдрома Бругада**  
*Genes responsible for the development of Brugada syndrome*

Вариант LG-TS LQ-TS variant	Ген Gene	ДНК-диагностика в России DNA diagnostics in Russia
BrS 1	SCN5A	Проводится (Available)
BrS 2	GPD1L	Не проводится (Not available)
BrS 3	CACNA2b	Не проводится (Not available)
BrS 4	CACNA2c	Не проводится (Not available)
BrS 5	SCN4B	Проводится (Available)

лекарственных проб. После постановки диагноза целесообразно проводить стратификацию риска на основании существующих клинических, неинвазивных и инвазивных исследований.

**Выводы**

Этацизин при пероральном введении может провоцировать типичные для синдрома Бругада изменения на электрокардиограмме.

При применении этацизина с антиаритмической целью необходим регулярный контроль холтеровского мониторирования ЭКГ, электрокардиограммы покоя для исключения индуцирования признаков синдрома Бругада и возможных осложнений данного синдрома (желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, высокий риск внезапной сердечной смерти вследствие полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков).

На ЭКГ пациентки К. (рис. 1) наглядно продемонстрирован Бругада-паттерн 1-го типа ЭКГ (рис. 6).

**ЛИТЕРАТУРА**

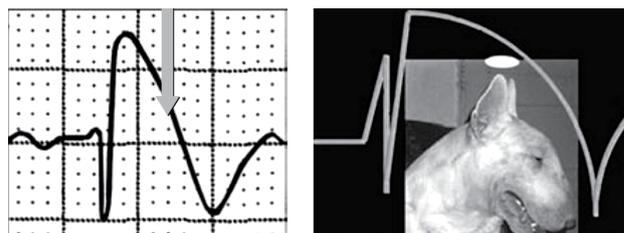
- Ikeda T. Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7(3):251-62. DOI: 10.1111/j.1542-474x.2002.tb00172.x.
- Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Vernooy K, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation.* 2008; 117(14):1890-3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746495.
- Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Появление электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом IC класса Этацизином. *Кардиология.* 2011; 51(4):93-95. eLIBRARY ID: 16606257

**Информация об авторе**

Сазонова Юлия Николаевна, врач функциональной диагностики, Лечебно-реабилитационный центр №1, Ростов-на-Дону, Россия, julya.zu@yandex.ru

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.



**Рисунок 6. ЭКГ типа Бругада IA («тип бультерьера»).**  
*Figure 6. Brugada IA ECG type («bull terrier type»).*

Подтверждение наличия спонтанного Бругада-паттерна 1-го типа ассоциировано с более низкой кумулятивной выживаемостью, удвоенным риском аритмических событий и более коротким временем до первого аритмического события по сравнению с медикаментозно-индуцированным Бругада-паттерном 1 типа на ЭКГ. Имеется ряд затруднений в подтверждении синдрома Бругада, такие как спорадическая мутация генов, высокая стоимость генетического анализа.

Выявление Бругада-паттерна 1 типа на ЭКГ является показанием к обследованию и мониторингу ближайших родственников пациента, даже при отсутствии у них симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендуется пациентам с подозрением на синдром Бругада при отсутствии спонтанного Бругада-паттерна 1-го типа на ЭКГ-проведение провокационных лекарственных проб с использованием антиаритмических препаратов (ААП) I класса (блокаторы натриевых каналов) для дифференциальной и подтверждающей диагностики. На территории Российской Федерации доступен прокаинамид (ААП Ia класса, анато-терпевтического химического (АТХ) код — C01BA02).

Требуется изучения вопрос использования этацизина как препарата для проведения лекарственных проб у больных с подозрением на синдром Бругада.

**REFERENCES**

- Ikeda T. Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002; 7(3):251-62. DOI: 10.1111/j.1542-474x.2002.tb00172.x.
- Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Vernooy K, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation.* 2008; 117(14):1890-3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746495.
- Makarov L.M., Komolyatova V.N. Appearance of ECG signs of the Brugada syndrome during therapy with class IC antiarrhythmic drug Ethacizine. *Kardiologiya.* 2011; 51(4):93-95. (In Russ.). eLIBRARY ID: 16606257

**Information about the author**

Yuliya N. Sazonova, functional diagnostician, Treatment and rehabilitation center No.1, Rostov-on-Don, Russia, julya.zu@yandex.ru

**Conflict of interest**

The author declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 01.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 26.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021

Клинический случай  
УДК 616.43/45-056.7-097-07-08-053.2  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-67-73>

## Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа. Особенности клинических проявлений, трудности диагностики и методы коррекции

Г.А. Галкина, Л.С. Михайличенко, Д.И. Созаева, С.Б. Бережанская, А.А. Афонин

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

Автор, ответственный за переписку: Диана Измаиловна Созаева, [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru).

Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа — орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями в гене аутоиммунного регулятора AIRE, дебютирующее в детском возрасте. Заболевание характеризуется широким полиморфизмом клинических проявлений с определённой стадийностью манифестации отдельных симптомов. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает её позднюю диагностику, что может вести к возникновению декомпенсированных жизнеугрожающих состояний и неблагоприятному исходу. Широкое информирование врачей-специалистов педиатрического профиля будет способствовать построению своевременного диагностического алгоритма верификации заболевания с момента появления первых его клинических признаков, улучшению качества и продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром, дети, надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, гипокальциемия, кандидоз.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Галкина Г. А., Михайличенко Л. С., Созаева Д. И., Бережанская С. Б., Афонин А. А. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа. Особенности клинических проявлений, трудности диагностики и методы коррекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-67-73.

## Autoimmune polyglandular syndrome type I. Features of clinical manifestations, difficulties in diagnosis and methods of correction

G. A. Galkina, L. S. Mikhailichenko, D. I. Sozaeva, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin

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

Corresponding author: Diana I. Sozaeva, [D.Sozaeva@rambler.ru](mailto:D.Sozaeva@rambler.ru)

Autoimmune polyglandular syndrome (APG) type I is an orphan disease with autosomal recessive inheritance caused by mutations in the autoimmune regulator gene (AIRE); the disease onset typically occurs in childhood. The disease is characterized by a wide variety of clinical manifestations with a certain stage in the manifestation of individual symptoms. The rare occurrence of this pathology determines its late diagnosis, which can lead to the decompensated life-threatening conditions and an unfavorable outcome. Widely informing pediatric specialists will contribute to the development of a diagnostic algorithm for timely verifying the disease from the moment its first clinical manifestations appear, and will improve the quality and life expectancy of the patients.

**Keywords:** autoimmune polyglandular syndrome, children, adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, hypocalcemia, candidiasis

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Galkina G. A., Mikhailichenko L. S., Sozaeva D. I., Berezhanskaya S. B., Afonin A. A. Autoimmune polyglandular syndrome type I. Features of clinical manifestations, difficulties in diagnosis and methods of correction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-67-73.

В основе синдрома полигландулярной недостаточности лежит аутоиммунная реакция, опосредуемая выработкой специфических антител, сенсибилизацией клеток иммунной системы и их взаимодействием, приводящая в конечном итоге к аутовоспалению, лимфоцитарной инфильтрации и частичной или полной деструкции железистой ткани органов-мишеней. Как правило, в процесс вовлекаются несколько эндокринных желёз, хотя клинические проявления их дисфункции зачастую возникают одновременно и при дальнейшем развитии патологического процесса могут присоединиться перекрёстные аутоиммунные нарушения в неэндокринных тканях. В этих условиях выделены несколько синдромальных типов заболевания в зависимости от варианта иммунной патологии.

Полигландулярный синдром I типа (синдром Уайткера или кандидополиэндокринный синдром, ювенильная, юношеская полиэндокринопатия) представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее вследствие мутации гена *AIRE*, кодирующего белок *AutoImmune Regulator*, с манифестацией в детском возрасте и характеризующееся наличием классической триады заболеваний — первичного хронического кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности [1,2]. Высокоспецифичным симптомом является хроническая грибковая инфекция кожи, органов дыхания, слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, как правило, предшествующая появлению других компонентов синдрома. Развитие заболевания происходит постепенно, в течение нескольких лет или даже десятков лет без строгой последовательности возникновения клинических проявлений синдрома. Для постановки диагноза достаточно наличие двух-трёх признаков классической триады (гипопаратиреоз, недостаточность надпочечниковых желёз, кандидоз кожи и слизистых), а если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным заболеванием, то для диагноза достаточно и одного компонента [3,4,5]. Далее в течение всей жизни могут присоединиться и другие аутоиммунные расстройства, такие как алопеция, аутоиммунный тиреоидит, пернициозная анемия, инсулинзависимый сахарный диабет, первичный гипогонадизм, витилиго, аутоиммунный гепатит, васкулит [6,7].

Выделяется ещё полигландулярный синдром 2-го типа (синдром Шмидта), характеризующийся наличием в 100% случаев первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы. В его структуре могут встречаться гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алопеция, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия. Это заболевание относят к разряду многофакторных патологических процессов с наследственной предрасположенностью, связанных с дефектной экспрессией антигенов системы HLA (*DR/DR4*, *CTLA-4*, *HLA-B8*, *MICA5.1*) на клетках эндокринных желёз. Патологический процесс может наследоваться представителями одной семьи на протяжении нескольких поколений. Заболевание встречается чаще у женщин и манифестирует в возрасте 20–33 лет. В дебюте заболевания имеет место хроническая надпочечниковая недостаточность с присоединением в течение 10 лет инсулинзависимого сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита, иногда с развитием

диффузно-токсического зоба. У больных могут наблюдаться воспалительные процессы в плевре и перикарде, поражения зрительных нервов, целиакия, опухолевые процессы в гипофизе.

Полигландулярный синдром 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузно-токсический зоб, эндокринная офтальмопатия, идиопатическая микседема) с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза. Манифестирует во взрослом состоянии и от полигландулярных синдромов 1-го и 2-го типа отличается только клинической картиной. Генетическую предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа в рамках данного синдрома определяет наличие гаплотипа *DR3-DQB1\*0201*, предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии — наличие аллеля *DQA1\*050* [3,5].

В полигландулярный синдром 4-го типа включены комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленные в вышеуказанных группах: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, *myasthenia gravis*, алопеция, витилиго).

Особенностью синдромов является то, что вначале появляется одно аутоиммунное заболевание, а последующие новые компоненты присоединяются в течение жизни, при этом один тип полигландулярного синдрома может быть переклассифицирован в другой в более позднем возрасте, что важно помнить при длительном динамическом наблюдении за подростками с 1-м типом болезни. Известно, что чаще всего при комбинации патологий клиническая симптоматика стертая, неявная, что не позволяет сразу заподозрить присоединение нового аутоиммунного заболевания.

Учитывая редкую частоту встречаемости, клинический полиморфизм, трудности диагностики и интерпретации полученных клинико-параclinical данных, мы проанализировали случай заболевания пациента Г. М.-ла, 08.08.2008 года рождения, находившегося на стационарном лечении в детском эндокринологическом отделении НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

При поступлении мальчик предъявлял жалобы на приступы тонико-клонического напряжения мышц лица, туловища и конечностей, сопровождающиеся вытягиванием губ, вынужденным характерным сгибанием пальцев рук, установкой кистей по типу «руки акушера» с одновременным вытягиванием бедер, голени, приведением стоп внутрь. Периодически отмечались легучие мышечные боли туловища и конечностей, отсутствие дыхательных движений и реакции на окружающих без полной утраты сознания. Имело место появление участков гипер- и депигментации кожи, покраснение, отек слизистой десен и полости рта с наложением белого налета, зудом, жжением, болью при приеме пищи, заедами в углах рта, шелушением губ, эпизоды разжижения стула с примесью слизи и непереваренных комочков пищи.



**Рисунок 1. Общий вид пациента.**  
*Figure 1. General view of the patient.*

**Анамнез заболевания:** участки гипер- и депигментации кожи появились 2 года назад, приступы мышечного напряжения присоединились в последние 1,5 года, провоцировались психо-эмоциональным напряжением и носили кратковременный характер (5–7 минут), поражение слизистой оболочки ротовой полости в виде налётов белого цвета, заеды в углах рта имеют место в течение последнего года, часто рецидивируют.

Для уточнения диагноза в возрасте 10 лет мальчик был госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» г. Ростова-на-Дону, где у него были отмечены повторные приступы мышечного гипертонуса, эпизоды гипогликемии до 0,6–1,2 ммоль/л, купированные внутривенным введением раствора глюкозы 40%, периодические рвота, жидкий стул. С диагностической целью ребенку осуществлено электроэнцефалографическое исследование биоэлектрической активности головного мозга, обнаружившее диффузно выраженные общемозговые изменения, дисфункцию диэнцефальных структур, ирритацию конвекстиальной поверхности коры головного мозга с включением единичных комплексов по типу пик-медленная волна и эндоскопическое исследование желудка, определившее признаки распространенного поверхностного гастрита. Для исключения болезни Крона под общей анестезией проведена колоноскопия, выявившая явления катарального колита. В постнаркозном периоде в связи с остро развившейся сердечно-сосудистой недостаточностью, мальчик был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для стабилизации состояния, где в процессе мониторингового клиникалабораторного наблюдения впервые была диагностирована гипонатриемия и гипокальциемия. По улучшению состояния ребенок выписан из стационара с диагнозом «Нарушение кишечного всасывания, неуточнённое. Эпилепсия. Хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Катаральный дуоденит. Рефлюкс-эзофагит. Гастроэзофагальный рефлюкс. Билиарная дисфункция».

Рекомендовано следующее лечение: депакин-хроно по 300 мг 2 раза в день длительно, про-пребиотики и прокинетики в возрастной дозировке по стандартной схеме. После выписки из стационара в течение пяти месяцев на фоне проводимой терапии устойчивой положительной динамики течения заболевания отмечено не было. Приступы непроизвольного сокращения мышц лица, туловища и конечностей участились, сохранялись редкие эпизоды гипокликемий до 1,1–1,5 ммоль/л, присоединились боли в животе, выраженная слабость (самостоятельно не ходил, с трудом удерживал предметы) прогрессировало снижение массы тела, появились тяга к солёной пище и потемнение кожи, особенно в местах естественных складок. Вышеизложенное послужило основанием для госпитализации в детское эндокринологическое отделение НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России для уточнения диагноза и лечения.

**Анамнез жизни:** мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода первых срочных родов через естественные родовые пути без асфиксии. Масса при рождении — 2700,0 г, длина — 50,0 см. С рождения находился на естественном вскармливании. Рос и развивался до 1 года соответственно возрасту, прививался по национальному календарю профилактических прививок, без побочных реакций на введение вакцин. Детскими инфекциями не болел.

**Наследственность:** у бабушки по линии матери сахарный диабет 2-го типа в течение 10 лет.

При поступлении в детское эндокринологическое отделение общее состояние ребенка тяжёлое, выражены слабость, вялость, самостоятельно не ходит, сидит с поддержкой. Вес — 26,2 кг (средний), рост — 131 см (-1,6 SDS). При осмотре отмечается приступ карпопедальных судорог, купированный самостоятельно в течение 5–7 минут.

Кожные покровы смуглые, суховатые на ощупь, тургор мягких тканей сохранен. Отмечаются участки депигментации на лице, в паховой области, гиперпигментация на коже лица, локтей, мошонки (рис. 1).



Рисунок 2. Гипоплазия десен.  
Figure 2. Gingival hypoplasia.

Видимые слизистые полости рта и десен с участками белого налёта, мелкими эрозиями, заеды в углах рта, гипоплазия десен (рис. 2).

Костно-мышечная система без видимых деформаций, движения в конечностях и суставах не ограничены, безболезненные. Подкожно-жировой слой выражен слабо, распределён равномерно по всему телу. Щитовидная железа не увеличена, мягко-эластической консистенции. Периферические и региональные лимфатические узлы, доступные пальпации, мягко-эластической консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Грудная клетка цилиндрической формы, симметрично участвует в акте дыхания, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук, аускультативно-везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания — 20 вдохов в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. ЧСС — 80 ударов в минуту, АД — 80/50 мм рт. ст. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный. Язык чистый, влажный. Печень не увеличена. Стул учащён, разжижен, без патологических примесей. Периферических отёков нет. Диурез не нарушен. Половые органы развиты по мужскому типу: Ax1, P1-2, penis 5 см, testis D=S по 5 мл в мошонке. Половое развитие по Tanner 2. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективного осмотра высказано мнение в пользу предварительного диагноза «Аутоиммунный полигландулярный синдром». Для клинической верификации типа заболевания и дифференциальной диагностики с изолированными и сочетанными болезнями эндокринной системы и неэндокринными нарушениями, такими как первичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипопаратиреоз, синдром ДиДжорджа, синдром Бараката, Синдром Кенни-Каффи, заболевания соединительной ткани, митохондриальная патология, гематологические болезни, наследственно обусловленные и приобретенные заболевания желудочно-кишечного тракта с привлечением методов

инструментальной диагностики был сформирован план комплексного клиничко-лабораторного обследования.

Результаты общеклинического лабораторного контроля выявили при поступлении тенденцию к относительной лимфопении в периферической крови, при отсутствии патологических изменений в моче.

Общий анализ крови: эритроциты —  $4,32 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 116 г/л; лейкоциты —  $4,9 \times 10^9/л$ ; лейкоцитарная формула: сегментоядерные — 25%; лимфоциты — 63%; моноциты — 10%; эозинофилы — 2%; тромбоциты —  $243 \times 10^9/л$ ; СОЭ — 5 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, pH — 6,0, сахар, ацетон, эритроциты, лейкоциты, белок не определяются.

По результатам биохимического исследования крови выявлено снижение уровня общего белка до 64,4 г/л (норма 66–87 г/л), на фоне незначительного повышения конъюгированного билирубина — 4,0 ммоль/л (норма 0–3,4 ммоль/л) и аспартатаминотрансферазы — 42,3 ммоль/л (норма — 0–37 ммоль/л). Отмечено существенное снижение уровня кальция крови: общий кальций — 1,26 ммоль/л (норма — 2,02–2,6 ммоль/л), кальций ионизированный — 0,6 ммоль/л (норма — 1,0–1,5 ммоль/л) на фоне гиперфосфатемии до 3,6 ммоль/л (норма — 0,87–1,45 ммоль/л), электролитные нарушения характеризовались тенденцией к гипонатриемии — 126,5 ммоль/л (норма — 135–146 ммоль/л), гипохлоремии — 90 ммоль/л (норма — 98–106 ммоль/л). При исследовании гормонального спектра сыворотки крови до начала терапии имело место сниженное содержание в крови паратормона — 6,2 пг/мл (норма — 8,8–76,6 пг/мл), незначительное повышение уровня пролактина до 982 мМЕ/мл (норма — 105–540 мМЕ/мл), снижение уровня кортизола 110–98–76 нмоль/л (норма — 150–660 нмоль/мл) по данным суточного мониторинга, альдостерона до 15 пг/мл (норма — 25–315 пг/мл), а также повышение уровня АКТГ до 624 пг/мл (норма — 18,3–57,8 пг/мл), что свидетельствовало в пользу гипопаратиреоза, гипокортицизма. Повышение уровня тиреотропного гормона до 6,8 мкМЕ/мл (норма — 0,23–3,4 мкМЕ/мл) при нормальном содержании свободного тироксина в 11,9 пмоль/мл (норма — 10,3–24,0 пмоль/мл) было подтверждением субклинического гипотиреоза.

В стационаре ребенку проводилась терапия, направленная на купирование основных симптомов полигландулярной недостаточности, а именно внутривенное капельное введение 10% глюконата кальция 10,0–15,0 мл, внутримышечное введение гидрокортизона по 25 мг, с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день, внутривенное капельное введение раствора (5% глюкозы с глюконатом кальция), в связи с выявленными клинико-лабораторными признаками субклинического гипотиреоза рекомендован приём левотироксина натрия по 25 мкг/сут. Далее мальчику рекомендован пероральный прием альфакальцидола по 1 мкг (1000 Ед) 3 раза в день, компливит СаД3 по 500 мг 3 раза в день, проведение противосудорожной терапии (продолжительная форма вальпроевой кислоты 600 мг/сут.) с постепенной отменой в течение 3-х месяцев под контролем продолженного ЭЭГ-мониторинга и определение ее уровня в крови.

На фоне проводимой терапии отмечалось отчетливое улучшение общего состояния ребенка: мышечная слабость значительно уменьшилась, он стал активным, начал ходить самостоятельно, повысился аппетит, нормализовался стул, уменьшилась гиперпигментация на коже лица и конечностях, с 4-го дня пребывания в стационаре прекратились приступы мышечно-тонических судорог, имела место стабилизация цифр АД в диапазоне 90/60 — 100/70 мм рт. ст.

По результатам динамического лабораторного контроля выявлена нормализация параметров периферической крови:

Общий анализ крови: эритроциты —  $3,65 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 98 г/л; лейкоциты —  $9,3 \times 10^9/л$ ; лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 4%; сегментоядерные — 74%; лимфоциты — 18%; моноциты — 3%; тромбоциты —  $177 \times 10^9/л$ ; СОЭ — 3 мм/час.

Биохимическое исследование крови выявило положительную динамику показателей, характеризующуюся снижением, по сравнению с исходным, уровня фосфора крови до 2,67–2,07 ммоль/л (норма — 0,87–1,45 ммоль/л), повышением уровня натрия до 136,7 ммоль/л (норма — 135–146 ммоль/л), хлора — до 94 ммоль/л (норма — 98–106 ммоль/л), общего кальция — до 1,56 ммоль/л (норма — 2,02–2,6 ммоль/л), кальция ионизированного — 0,78 ммоль/л (норма — 1,0–1,5 ммоль/л). При исследовании гормонального спектра сыворотки крови отмечена нормализация содержания паратормона — 18,2 пг/мл (норма — 8,8–76,6 пг/мл), параметров суточной динамики кортизола — 206–463–460 нмоль/мл (норма — 150–660 нмоль/мл) и снижение уровня АКГТ до 589 пг/мл (норма — 18,3–57,8 пг/мл).

По результатам инструментального обследования внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы не определено патологических изменений.

Функциональные методы исследования также не выявили нарушений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, в том числе отсутствие пароксизмальных и эпилептиформных графоэлементов при проведении рутинного и трёхчасового ЭЭГ-видеомониторинга, позволивших усомниться в наличии у обследуемого ребенка одной из форм эпилепсии. Мальчик также консультирован неврологом, окулистом, ЛОР-врачом и дерматологом.

Таким образом, на основании проведенного клинико-лабораторного обследования был установлен окончательный *клинический диагноз* «Аутоиммунный полигланулярный синдром I-го типа: дисфункция коры надпочечников, гипопаратиреоз, субклинический гипотиреоз, витилиго, кандидоз слизистой полости рта, нарушение кишечного всасывания» и *сопутствующий диагноз* «Вторичная пароксизмальная дискинезия по типу фокальных моторных приступов. Вегетативная дисфункция. Нарушение рефракции и аккомодации обоих глаз. Ангиопатия сетчатки I степени обоих глаз».

В рамках телемедицинских технологий (по системе «врач — врач») ребенок был консультирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЭНЦ)

Заключение: код по МКБ-10: E31.8

*Диагноз* — аутоиммунный полигланулярный синдром I типа: дисфункция коры надпочечников, гипопаратиреоз, витилиго, кандидоз, нарушение кишечного всасывания.

#### Заключение

Не вызывает сомнения наличие у пациента аутоиммунного полигланулярного синдрома I-го типа. Учитывая наличие признаков дефицита не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов, пациенту показано добавить к терапии флудрокортизон в стартовой дозе 0,1 мг в сутки, с последующей коррекцией по уровню электролитов крови и ренина.

При отсутствии эффекта от терапии альфакальцидолом, пациенту возможна инициация терапии кальцитриолом (рокальтрол).

Пациенту показано проведение исследования гена AIRE. Необходимо исследование частой мутации R257X. При отсутствии данной мутации показано полное секвенирование гена AIRE. Исследование находится в работе в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках программы Альфа-эндо.

Таким образом, данный клинический случай очень ярко демонстрирует развитие у ребенка аутоиммунного полигланулярного синдрома I-го типа с присущей ему этапностью клинических проявлений. Обращает на себя внимание то, что развитие кандидоза ротовой полости имело место не в дебюте, а после развития других основных признаков заболевания (гипопаратиреоза и гипокортицизма). Важно отметить, что, несмотря на характерную особенность появления симптомов заболевания, время от их манифестации до окончательного диагноза заняло длительный интервал. В этих условиях информирование широкого круга врачей общей практики и специалистов узкого профиля, несомненно, будет способствовать повышению их осведомленности. Последнее в свою очередь как можно ранее позволит сформировать круг дифференциально-диагностического поиска, построить план обследования и провести коррекцию выявленных нарушений, что даст возможность предупредить развитие жизнеугрожающих состояний, улучшить качество и продолжительность жизни у этой категории пациентов.

Дальнейшее наблюдение за данными пациентами должно осуществляться на регулярной основе с лабораторным контролем параметров основных компонентов синдрома. Дети с редкими наследственными вариантами гипопаратиреоза должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за больными с редкой эндокринной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина А. А., Шаповальянц О. С., Мазурина Н. В., Трошина Е. А. Диагностика и лечение аутоиммунного полиглангулярного синдрома у взрослых. *Клиническая медицина*. 2012; 90(8):64-66. eLIBRARY ID: 20254561
2. Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А., Никонова Л. В., Тишковский С. В. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(2):15-21. eLIBRARY ID: 26526032
3. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60(3):43-52. DOI: 10.14341/probl201460343-52
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003; 74(1):9-33. PMID: 12817789.
5. Левкина М. В., Бондаренко Е. А., Шилова Л. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы. *Лекарственный вестник*. 2018; 12(2):41-45. eLIBRARY ID: 35259942
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(1):11-20. DOI: 10.1530/EJE-09-0044.
7. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(9):1-9. DOI: 10.1007/s40618-020-01229-1.
8. Петунина Н. А., Трухина Л. В., Мартиросян Н. С. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома второго типа. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2013; 9(1):47-50. eLIBRARY ID: 21064837

Информация об авторах

**Галкина Галина Александровна**, д.м.н, зав. детским эндокринологическим отделением НИИ акушерства и педиатрии, профессор кафедры «Эндокринологии с курсом детской эндокринологии» ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет; главный внештатный детский эндокринолог ЮФО и МЗ РО, Ростов-на-Дону, Россия, galkina.g.a@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6809-0995>

**Михайличенко Лилия Сергеевна**, врач детского эндокринологического отделения НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0663-1554>, [mihailichenko.lilya@yandex.ru](mailto:mihailichenko.lilya@yandex.ru),

**Созаева Диана Измаиловна**, научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, D.Sozaeva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

**Бережанская Софья Борисовна**, главный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mazyar36@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

**Афонин Александр Алексеевич**, главный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, doctorafonin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>

REFERENCES

1. Larina A. A., Shapoval'yants O. S., Mazurina N. V., Troshina E. A. Diagnostics and treatment of polyglandular syndrome of adults. *Clinical Medicine (Russian Journal) Klinicheskaja medicina*. 2012; 90(8):64-66. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20254561
2. Davydchik E. V., Snezhitskiy V. A., Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V. Endocrine aspects of polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(2):15-21. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26526032
3. Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(3):43-52. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl201460343-52
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003; 74(1):9-33. PMID: 12817789.
5. Levkina M. V., Bondarenko E. A., Shilova L. N. Autoimmune polyglandular syndromes. *Medicinal Bulletin*. 2018; 12(2):41-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35259942
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(1):11-20. DOI: 10.1530/EJE-09-0044.
7. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(9):1-9. DOI: 10.1007/s40618-020-01229-1.
8. Petunina N. A., Trukhina L. V., Martirosyan N. S. A clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013; 9(1):47-50. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21064837

Information about the authors

**Galina A. Galkina**, Dr. Sci. (Med.). Head. Department of Pediatric Endocrinology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Professor of the Department of Endocrinology with the Course of Pediatric Endocrinology, Rostov State Medical University; Chief freelance pediatric endocrinologist of the Southern Federal District and Ministry of Health RO, Rostov-on-Don, Russia, galkina.g.a@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6809-0995>

**Lilya S. Mikhaylichenko**, doctor of the pediatric endocrinology department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0663-1554>, [mihailichenko.lilya@yandex.ru](mailto:mihailichenko.lilya@yandex.ru)

**Diana I. Sozaeva**, Dr. Sci. (Med.), Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, D.Sozaeva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

**Sofya B. Berezhanskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief officer of the Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mazyar36@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

**Alexander A. Afonin**, Dr. Sci. (Med.), chief officer of the Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, doctorafonin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>

**Вклад авторов:**

Г.А. Галкина — разработка дизайна исследования;  
Л.С. Михайличенко — получение и анализ данных;  
Д.И. Созаева — детальная разработка темы исследования, написание текста рукописи;  
С.Б. Бережанская — обзор публикаций по теме исследования;  
А.А. Афонин — разработка концепции исследования.

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Authors' contribution:**

G.A. Galkina — research design development;  
L.S. Mikhaylichenko — data acquisition and analysis;  
D.I. Sozaeva — detailed development of the research topic, writing the text of the manuscript;  
S.B. Berezanskaya — a review of publications on the research topic;  
A.A. Afonin — development of the research concept.

**Conflict of interest**

*Authors declares no conflict of interest.*

*Поступила в редакцию / Received: 23.08.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 12.10.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 12.10.2021*

Оригинальная статья  
УДК 616.98:578.833.28(470.45)  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-74-82>

## Лихорадка Западного Нила в Волгоградской области: особенности проявлений эпидемического процесса на современном этапе

Д.Н. Никитин, С.К. Удовиченко, Е.В. Путинцева, Д.В. Викторов, А.В. Топорков

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Николаевич Никитин, [ndmit7@yandex.ru](mailto:ndmit7@yandex.ru)

**Резюме. Цель:** изучение региональных особенностей проявлений эпидемического процесса лихорадки Западного Нила (ЛЗН) на примере территории с устойчивой и длительной циркуляцией возбудителя (Волгоградская область). **Материалы и методы:** использованы данные Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН на базе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора за 1999–2021 гг. Основной метод — комплексный эпидемиологический. **Результаты:** многолетняя динамика заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области характеризуется цикличностью с интервалом от 1 до 8 лет и имеет тенденцию к снижению. Максимальный риск заражения приходится на август (58,8%), однако прослеживается рост числа заболеваний в сентябре. Средняя продолжительность эпидемического сезона составляет 8,4 недели. Летальность находится на уровне 4,3%, установлено преобладание числа летальных исходов в группе 70 лет и старше (75%), а также среди мужчин (63,6%). Наибольший вклад в заболеваемость вносит возрастная группа 60 лет и старше (37,7%). Особенности клинической картины включают доминирование форм без поражения центральной нервной системы (91,1%) и среднетяжелого клинического течения (72,3%). Отмечено преобладание среди заболевших городского населения (85,5%). **Заключение:** при сравнительном анализе клинико-эпидемиологических проявлений ЛЗН в Волгоградской области, территориях с устойчивой циркуляцией возбудителя (Астраханская и Ростовская области) и в целом Российской Федерации установлены отличия в продолжительности циклических колебаний заболеваемости, сезонности (Ростовская область), возрастной (Астраханская область) структуре заболеваемости, распределении случаев по тяжести клинического течения, месту предполагаемого инфицирования и социальному статусу.

**Ключевые слова:** лихорадка Западного Нила, Волгоградская область, эпидемический процесс, структура заболеваемости

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Благодарности.** Коллектив авторов благодарит руководителей и сотрудников управлений Роспотребнадзора, центров гигиены и эпидемиологии субъектов Российской Федерации за предоставленные для исследования материалы.

**Для цитирования:** Никитин Д. Н., Удовиченко С. К., Путинцева Е. В., Викторов Д. В., Топорков А. В. Лихорадка Западного Нила в Волгоградской области: особенности проявлений эпидемического процесса на современном этапе. *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):74-82. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-74-82

## West Nile fever in Volgograd Oblast: features of the epidemic process's manifestations at the present stage

D. N. Nikitin, S. K. Udovichenko, E. V. Putintseva, D. V. Viktorov, A. V. Toporkov

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia  
Corresponding author: Dmitry N. Nikitin, [ndmit7@yandex.ru](mailto:ndmit7@yandex.ru)

**Abstract. Objective:** To study the regional features of the West Nile fever (WNF) epidemic process manifestations using the example of the territory with stable and long-term pathogen circulation (Volgograd Oblast). **Materials and Methods:** We used the data of the Reference Center for monitoring the WNF pathogen based on the Volgograd Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor over 1999–2021. The main method is a comprehensive epidemiological method. **Results:** The long-term changes in the WNF incidence in Volgograd Oblast is characterized by a cyclical nature with an interval of 1–8 years and a tendency to decrease. The maximum risk of infection occurs in August (58.8%), but there is an increase in the number of cases in September. The average duration of the epidemic season is 8.4 weeks. Case fatality rate is at the level of 4.3%; the prevalence of the number of deaths in the group of 70 years and older (75%), as well as among men (63.6%) has been established. The greatest contribution to the incidence rate is made by the age group of 60 years and older (37.7%). Features of the clinical presentation include the dominance of forms without damage to the central nervous system (91.1%) and moderate clinical course (72.3%). The prevalence of the urban population among the infected was noted (85.5%). **Conclusion:** A comparative analysis of the clinical and epidemiological WNF manifestations in Volgograd Oblast, territories with a stable circulation of the pathogen (Astrakhan and Rostov Oblasts) and, in overall, the Russian Federation, established differences in the duration of cyclical fluctuations in incidence, seasonality (Rostov Oblast), age structure of incidence (Astrakhan Oblast), distribution of cases by the severity of the clinical course, the site of the alleged infection and social status.

© Никитин Д. Н., Удовиченко С. К., Путинцева Е. В., Викторов Д. В., Топорков А. В., 2021

**Keywords:** West Nile fever, Volgograd Oblast, epidemic process, incidence structure

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Acknowledgements.** The authors are grateful to the heads and employees of Rospotrebnadzor offices and Hygienic and Epidemiological Centers of Rospotrebnadzor in regions of the Russian Federation for the materials provided for the study.

**For citation:** Nikitin D.N., Udovichenko S.K., Putintseva E.V., Viktorov D.V., Toporkov A.V. West Nile fever in Volgograd Oblast: features of the epidemic process's manifestations at the present stage. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):74-82. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-74-82.

### Введение

Сохраняющаяся напряженная эпидемиологическая ситуация по лихорадке Западного Нила (ЛЗН) в ряде субъектов Российской Федерации, в первую очередь Южного федерального округа [1–3], определяет актуальность исследований, направленных на всесторонний анализ эпидемических проявлений этой арбовирусной инфекции с целью повышения эффективности эпидемиологического надзора и комплекса профилактических мероприятий. Однако ввиду различий в интенсивности эпидемического процесса и особенностей организации мониторинга за возбудителем ЛЗН на административных территориях Российской Федерации, получение репрезентативных данных возможно только при углубленном анализе заболеваемости в отдельных субъектах страны. В первую очередь эти исследования могут быть проведены на модели Волгоградской области, занимающей лидирующее место в России по абсолютному количеству заболевших ЛЗН [3, 4].

На сегодняшний день при наличии достаточного количества научных публикаций, посвященных анализу наиболее крупных вспышек ЛЗН и изучению динамики заболеваемости в Волгоградской области [4–9], остаются неосвоенными региональные особенности эпидемического процесса, которые могут быть установлены только путём сравнительного анализа эпидемической ситуации с проявлениями ЛЗН на других территориях с устойчивой циркуляцией возбудителя (в первую очередь Астраханской и Ростовской области) и в целом Российской Федерации. Получение таких объективных данных открывает перспективы совершенствования системы мониторинга за возбудителем ЛЗН, исследования комплекса факторов, оказывающих влияние на эпидемиологический риск, а также разработки математической модели прогнозирования развития эпидемиологической ситуации.

Цель исследования — изучение региональных особенностей проявлений эпидемического процесса ЛЗН на примере территории с устойчивой и длительной циркуляцией возбудителя (Волгоградская область).

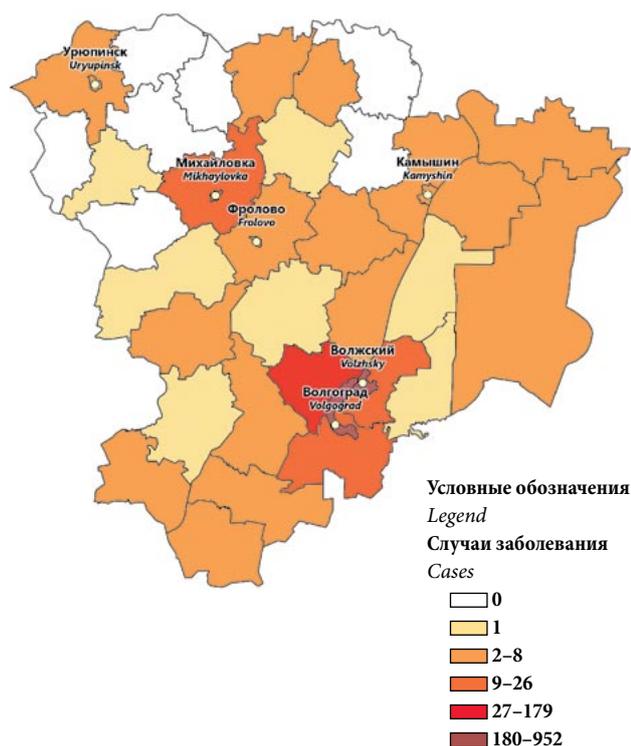
### Материалы и методы

В работе использованы данные Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. В исследовании применён комплексный эпидемиологический метод [10], в соответствии с которым изучены временные характеристики эпидемиологического риска, структура заболеваемости и территориальная приуроченность эпидемических проявлений ЛЗН. Статистическая обработка данных осуществлена с использованием средств табличного процессора Microsoft Excel 2016 версии 2109 14430.20234 (корпорация Майкрософт, США).

### Результаты

Напомним, что история проявлений ЛЗН в Волгоградской области берет свое начало в 1999 г., когда медицинские работники обратили внимание на резкое увеличение числа обращений населения по поводу серьезных менингитов и менингоэнцефалитов, сопровождавшееся ростом заболеваемости с лихорадочным (гриппоподобным) вариантом течения. Предположение о вирусе Западного Нила как возможном этиологическом факторе вспышки возникло на основании регистрации спорадических случаев в эпидемических очагах, исключавшей аспирационный и фекально-оральный механизмы передачи инфекции, указание в анамнезе заболевших на контакт с комарами, а также установленной с 1960-х гг. циркуляции возбудителя в дельте Волги [5, 8]. Из 826 больных, госпитализированных в медицинские учреждения города и области, у 380 диагноз подтвержден лабораторными методами исследования (288 случая протекали в форме серозного менингита, 44 — в форме менингоэнцефалита и 48 — без поражения нервной системы) [9]. Помимо Волгоградской области, в 1999 г. случаи заболевания ЛЗН отмечены в Астраханской области (95 больных) и Краснодарском крае (85 случаев, не вошедшие в данные официальной статистики) [11]. Анализ заболеваемости в Волгоградской области за предшествующие годы позволил выявить рост числа случаев заболеваний с поражением центральной нервной системы в июле-августе 1997 г. (преимущественно среди детей) и августе-начале сентября 1998 г. При обследовании 111 жителей Волгограда, переболевших в этот временной период серьезными менингитами и менингоэнцефалитами, у 40 (36%) обнаружены антитела к вирусу Западного Нила (ВЗН) класса IgG. Эти данные подтвердили, что контакт населения с возбудителем был достаточно интенсивен ещё до официальной регистрации заболеваемости в 1999 г. [3, 5].

Всего с момента регистрации первой эпидемической вспышки (1999 г.) по настоящее время (сентябрь 2021 г.) лабораторно подтверждено 1324 случая ЛЗН, при этом заболеваемость регистрировалась не ежегодно. Проявления эпидемического процесса ЛЗН были выявлены в 32 из 39 административных территорий области. В целом, наибольшая заболеваемость прослеживается в городах Волгоград и Волжский (рис. 1, стр. 76). Подтверждены множественные случаи заболевания в Городищенском, Среднеахтубинском, Михайловском и Светловском районах. В остальных районах случаи заболевания единичны либо не регистрировались вовсе. Результаты сероэпидемиологического мониторинга свидетельствуют о наличии иммунной прослойки к ВЗН у населения всех районов Волгоградской области, что указывает на повсеместное распространение возбудителя и, вероятно, недостаточно эффективное выявление случаев заболевания. Необходимо подчеркнуть, что 3 из 7 районов, где



**Рисунок 1. Районирование Волгоградской области по количеству зарегистрированных случаев заболевания ЛЗН**

*Figure 1. Zoning of Volgograd region by the number of registered WNF cases*

заболеваемость не была официально зарегистрирована, являются предполагаемым местом инфицирования случаев, диагностированных на других административных территориях Волгоградской области.

Среднегодовой показатель заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области составляет 2,18 заболевших на 100 тыс. населения (95% ДИ: 0,36–3,99;  $p=0,02$ ). Заболеваемость выше среднеголетнего уровня зарегистрирована в 1999, 2007 и 2010–2013 гг., наиболее крупными являются вспышки 1999, 2010 и 2012 гг. Большой разброс значений заболеваемости в отдельные годы характеризуется среднеквадратическим отклонением, равным 4,35, что подтверждает циклическое течение эпидемического процесса. Циклические колебания заболеваемости в Волгоградской области наблюдаются с интервалом от 1 до 8 лет (рис. 2). Подъемы заболеваемости сопровождаются резким снижением числа заболевших в последующие годы, свидетельствующим лишь о временной регрессии эпидемического процесса.

Следует отметить, что продолжительность циклических колебаний заболеваемости отличается в других субъектах с устойчивыми проявлениями ЛЗН: в Ростовской области она составляет 5–7 лет, в Астраханской — 6–7 лет. Однако в целом прослеживается совпадение подъемов заболеваемости в 1999 г. в Астраханской и Волгоградской областях, в 2010 г. — в Волгоградской и Ростовской, а в 2007 и 2012 гг. — во всех вышеперечисленных регионах. Это свидетельствует об одновременном действии на разных территориях факторов (абиотических

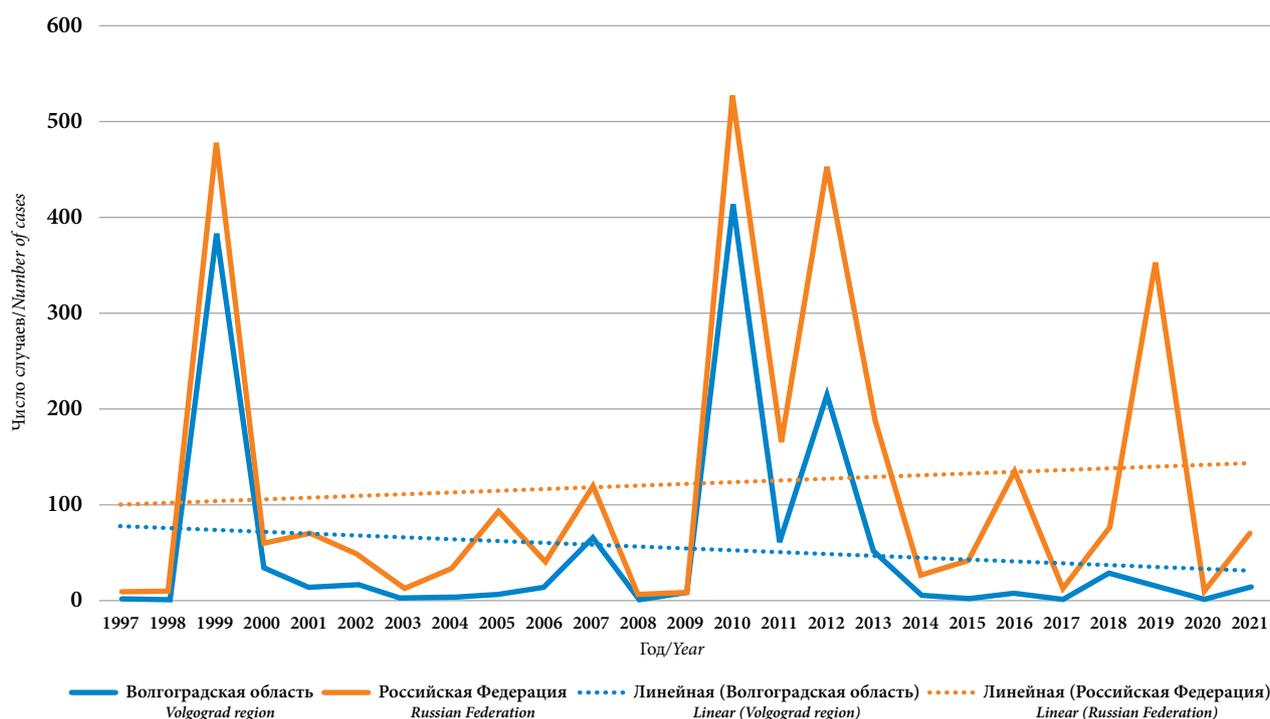
и биотических), способствующих активизации эпизоотического и эпидемического процессов.

При сравнении динамики заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области с таковой в Российской Федерации установлено превышение среднеголетнего уровня заболеваемости над общероссийским в 28 раз (95% ДИ: 9,21–32,94;  $p<0,001$ ). В Российской Федерации периодические колебания заболеваемости регистрируются с интервалом от 1 года до 4 лет. Наблюдается совпадение во времени трёх крупных подъемов заболеваемости в 1999, 2010, 2012 гг., когда вспышечная заболеваемость ЛЗН в Волгоградской области определила неблагополучие по этой инфекционной болезни в России (рис. 2). В указанные годы на долю Волгоградской области пришлось 80%, 78,8% и 46,6% от всех зарегистрированных случаев ЛЗН в Российской Федерации соответственно. Начиная с 2013 г. вклад Волгоградской области в общероссийскую заболеваемость существенно снизился, что связано как с уменьшением количества выявленных больных в регионе, так и с расширением ареала возбудителя и регистрацией эпидемических проявлений ЛЗН на территориях других субъектов страны.

Таким образом, анализ многолетней динамики заболеваемости ЛЗН указывает на наличие циклическости, которая может быть связана с климатическими изменениями, численностью и активностью носителей и переносчиков, а также действием социальных факторов. О значимом влиянии социальных факторов на регистрируемую заболеваемость можно судить исходя из эпидемиологической ситуации, сложившейся в 2020 г., когда в Волгоградской области официально о случаях ЛЗН не сообщалось, что, вероятно, явилось следствием отсутствия работы по активному выявлению и обследованию больных ЛЗН среди обратившихся за медицинской помощью. Вместе с тем об интенсивной циркуляции ВЗН в регионе в прошедший эпидемический сезон свидетельствовали наличие широкой иммунной прослойки (13,2%) среди выборочной группы здорового населения, а также выявление маркеров возбудителя в материале от основных носителей и переносчиков.

За исследуемый период в Волгоградской области установлена незначительная тенденция к снижению заболеваемости: уравнение регрессии, соответствующее линейному тренду  $Y=-0,136x+3,8077$ . Для сравнения: в Астраханской области динамика заболеваемости также характеризуется тенденцией к снижению ( $Y=-0,0363x+3,3118$ ), а в Ростовской области — к росту ( $Y=0,0276x+0,0621$ ). В Российской Федерации, напротив, в многолетнем аспекте наблюдается тенденция роста заболеваемости ( $Y=0,0014x+0,0655$ ).

Внутригодовая динамика заболеваемости имеет выраженный сезонность. Случаи ЛЗН регистрируются в основном с июля по октябрь, а пик заболеваемости приходится на август (778 случаев; 58,8%; 95% ДИ: 56,15–61,45%;  $p<0,001$ ) и сентябрь (432 случая; 32,6%; 95% ДИ: 30,08–35,12%;  $p<0,001$ ). Следует подчеркнуть, что в течение всего анализируемого периода происходило изменение соотношения между количеством выявленных больных: в первые годы наблюдения большинство случаев заболевания было диагностировано в августе (72,2% — 1999 г., 71,8% — 2000 г., 86,6% — 2001 г.), а в дальнейшем



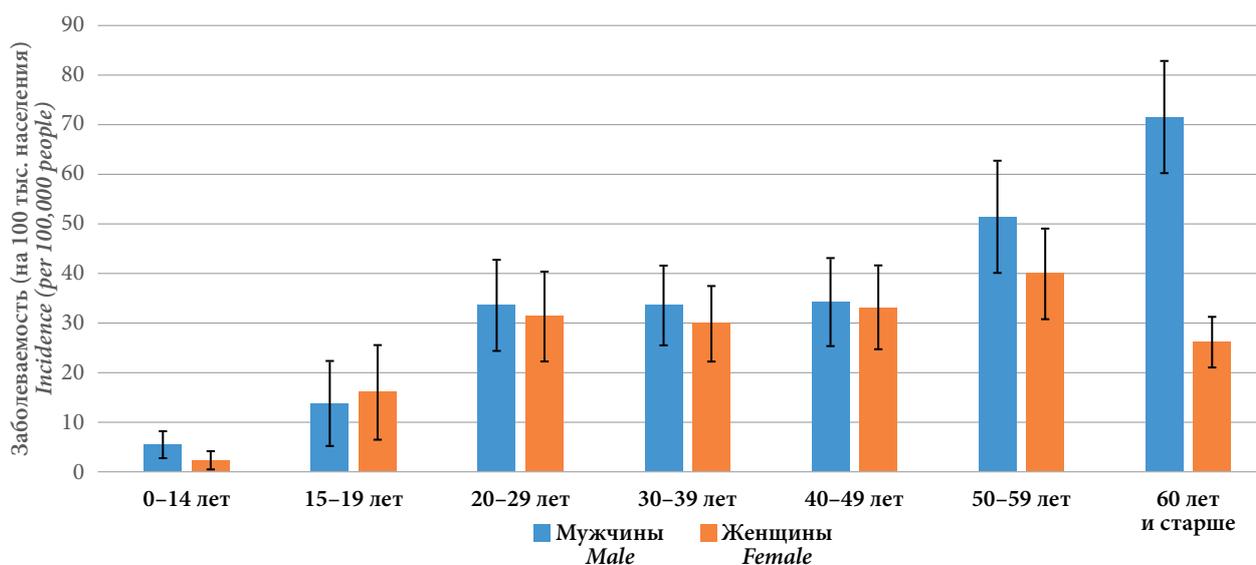
**Рисунок 2. Динамика заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области и Российской Федерации в 1997–2021 гг.**  
Figure 2. Dynamics of WNF incidence in the Volgograd region and the Russian Federation during 1997–2021.

распределение случаев в августе и сентябре стало приблизительно равным. Данный факт, на наш взгляд, может быть связан с изменением климатических условий, а именно повышением средней температуры воздуха в сентябре, что способствует сохранению достаточно высокой численности и активности переносчиков ВЗН, и, следовательно, увеличивает продолжительность их контакта с человеком. Динамика эпидемического процесса ЛЗН в Российской Федерации имеет сезонность с июня по октябрь, а с 2014 г. прослеживается тенденция к смещению пика заболеваемости с июля-августа на август-сентябрь. В других субъектах с устойчивой циркуляцией ВЗН (Астраханская и Ростовская области) наблюдается аналогичная тенденция, однако соотношение количества выявленных больных в вышеуказанные месяцы на территории данных субъектов отличается. Астраханская область характеризуется наибольшей заболеваемостью ЛЗН в августе (51,4% от всех зарегистрированных случаев), а в Ростовской области значительная часть случаев заболевания (54,1%) диагностирована в сентябре.

Средняя продолжительность эпидемического сезона в Волгоградской области составляет 8,4 недели (95% ДИ: 3,80–12,92;  $p < 0,001$ ), а максимальная — 17 недель (2018 г.). Наиболее раннее начало эпидемического сезона отмечено в 2013 г. (первый случай заболевания зарегистрирован в третьей декаде июня), самый поздний случай подтверждён в ноябре 2018 г.: заражение, предположительно, связано с контактом заболевшего с подвальными комарами. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению продолжительности эпидемического сезона: в 1999 г. она составляла 9 недель, в 2010 и 2012 гг. — 15 и 14 недель, в 2018 г. — 17 недель. В Российской Федерации продолжительность сезона передачи ВЗН выше: 13,55 недель

(95% ДИ: 9,72–17,37), однако в целом по стране прослеживается тенденция к сокращению данного показателя ( $Y = -0,8727x + 18,782$ ). Достоверных различий в продолжительности эпидемических сезонов ЛЗН в Волгоградской, Астраханской (9,2 недели, 95% ДИ: 5,93–12,44;  $p < 0,001$ ) и Ростовской (7,9 недель, 95% ДИ: 4,79–11,02;  $p < 0,001$ ) областях, равно как и в продолжительности сезона в России в целом не установлено.

Летальность составляет в среднем 4,3% (57 летальных исходов; 95% ДИ: 3,21–5,4%;  $p < 0,001$ ), наибольшие значения наблюдались в 1999 г. (38 случаев; 10%; 95% ДИ: 6,98–13,02%;  $p < 0,001$ ). В период вспышки 1999 г., наряду с высокой летальностью, обращала на себя внимание регистрация смертельных исходов у пациентов молодого и среднего возраста. Так, на лиц до 50 лет пришлось 8 летальных исходов (21% от общего числа смертей), из которых на группы 15–20 лет и 21–30 лет — по 5,3%, 31–40 лет — 7,9% [12]. В последующем летальные исходы были отмечены только у больных старше 50 лет, главным образом среди лиц в возрасте от 70 лет (75%). Причинами летальных исходов для лиц пожилого возраста послужили наличие неблагоприятного преморбидного фона в виде хронических сопутствующих заболеваний и позднее обращение за медицинской помощью. Из общего числа летальных исходов на лиц мужского пола пришлось 63,6%, женского — 36,4%. Установленный факт превалирования количества летальных исходов среди мужского населения над женским в 2 раза требует дальнейшего изучения. О более высокой летальности среди мужчин сообщалось и в ходе вспышек ЛЗН в странах Европы (69,7% от общего числа смертей) [13]. Летальность в Астраханской области (18 случаев; 2,6%; 95% ДИ: 1,41–3,79%;  $p = 0,01$ ) относительно ниже таковой в Волгоградской области, однако



**Рисунок 3. Заболеваемость мужчин и женщин различного возраста ЛЗН в Волгоградской области за период 2009–2021 гг.**

*Figure 3. Incidence of men and women in different ages of WNF in the Volgograd region for the 2009–2021 period.*

различия между ними не являются статистически достоверными. Летальность от заболевания ЛЗН в Ростовской области составила 1,2% (4 случая). При этом оценка половозрастной структуры летальных исходов от ЛЗН в этих субъектах страны является затруднительной в связи с неполнотой информации, представленной в Референс-центр, а также нерепрезентативной выборкой данных. 67% летальных исходов в России отмечено у лиц старше 70 лет, столько же приходится на мужчин данной возрастной группы, а в остальных возрастных группах (0–14, 50–59, 60–69 лет) случаи заболевания единичны и поэтому не поддаются статистической обработке.

Анализ данных о распределении заболеваемости ЛЗН по полу показал, что доля мужчин составляет 54,16% (95% ДИ: 51,46–56,86;  $p < 0,001$ ), женщин — 45,84% (95% ДИ: 43,14–48,54;  $p < 0,001$ ). Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации (мужчины — 56,94%, 95% ДИ: 54,99–58,88,  $p < 0,001$ ; женщины — 43,06%, 95% ДИ: 41,12–45,01,  $p < 0,001$ ). Превалирование среди заболевших лиц мужского пола можно объяснить более частыми их выездами в природные биотопы, где выше вероятность контакта с инфицированными переносчиками (рыбалка, сельскохозяйственная деятельность и др.).

В целом распределение по возрастным группам характеризуется доминированием среди заболевших лиц 60 лет и старше (499 случаев; 37,7%; 95% ДИ: 35,09–40,31;  $p < 0,001$ ), что, на наш взгляд, связано с более тяжелым течением заболевания в данной возрастной группе и, соответственно, лучшей выявляемостью таких больных. Доля заболевших в возрасте 50–59 лет составляет 18,4% (244 случая; 95% ДИ: 16,31–20,49;  $p < 0,001$ ), возрастные группы 30–39 лет и 40–49 лет представлены в приблизительно равном соотношении (170 случаев; 12,8%; 95% ДИ: 11–14,6;  $p < 0,001$  и 188 случаев; 14,2%; 95% ДИ: 12,32–16,08;  $p < 0,001$ , соответственно). На лиц 20–29 лет приходится 9,2% (122 случая; 95% ДИ: 7,64–10,76;  $p < 0,001$ ) от всех случаев заболевания. Дети и подростки,

у которых наблюдается лёгкое клиническое течение заболевания и ЛЗН зачастую проходит под диагнозом острой респираторной инфекции, имеют наименьший удельный вес в структуре заболеваемости: возрастные группы 0–14 лет и 15–19 лет составляют 4,8% (64 случая; 95% ДИ: 3,65–5,95;  $p < 0,001$ ) и 2,8% (37 случаев; 95% ДИ: 1,91–3,69;  $p < 0,001$ ) от общего количества заболевших. В Астраханской области, напротив, данные возрастные группы вносят более существенный вклад в заболеваемость (12,3% и 4,7%), достоверными являются различия в группе детей до 14 лет ( $p < 0,001$ ). Распределение заболевших старшего возраста в целом аналогично таковому в Волгоградской области, достоверных различий между отдельными группами в данных субъектах установлено не было. Отсутствие различий между ними характерно и при сравнении с Ростовской областью за исключением группы 0–14 лет, анализ которой затруднен из-за малого числа выявленных больных этого возраста (2 случая, 0,8%). В целом по России отмечается преобладание в структуре заболеваемости лиц возрастных групп 50–59 лет (19,05%) и 60 лет и старше (31,14%), на долю детей и подростков (до 14 лет) приходится 4% от всех случаев ЛЗН.

При оценке распределения заболеваемости в различных половозрастных группах достоверные различия среди мужчин и женщин были выявлены только в группе 60 лет и старше (рис. 3). На наш взгляд, объяснить данное обстоятельство можно исходя из более тяжелого клинического течения ЛЗН у мужчин. Так, среди заболевших с нейроинвазивными проявлениями на лиц мужского пола приходится 79% от всех случаев. Такая же закономерность прослеживается и в Ростовской области. Однако в Астраханской области наблюдается статистически достоверное преобладание заболеваемости мужчин в возрасте 20–29 лет и 40–49 лет, связанное с особенностями образа жизни населения, а именно активно развитыми рыболовством и охотой, что способствует интенсивному контакту с природно-очаговыми территориями.

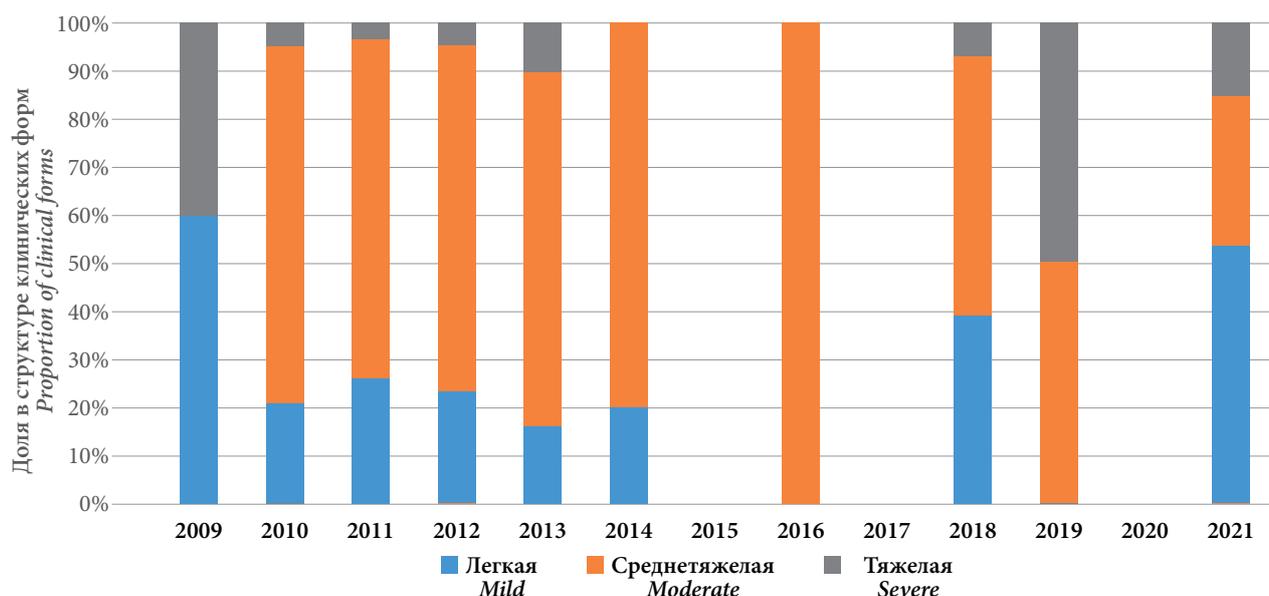


Рисунок 4. Динамика тяжести клинического течения ЛЗН в Волгоградской области (2009–2021 гг.)  
Figure 4. Dynamics of the WNF clinical course's severity in the Volgograd region (2009–2021)

Представляет интерес изучение особенностей возрастной структуры заболеваемости населения ЛЗН в период крупных вспышек 1999, 2010 и 2012 гг. Во время вспышки 1999 г. обращала на себя внимание высокая доля среди заболевших детей в возрасте до 14 лет (8,9%), превышающая аналогичные показатели во все последующие годы эпидемических подъёмов заболеваемости, что, вероятно, свидетельствовало о появлении ВЗН на новой для него территории. Наши предположения об активном вовлечении в эпидемический процесс детского и юношеского населения в «новых очагах» ЛЗН подтверждают данные в Воронежской области, где во время первой вспышки в 2010 г. доля заболевших в возрастной группе 15–19 лет составила 11,1%, и Липецкой области (в 2012 г. на детей до 14 лет пришлось 25,7%).

В 2010 г. при сохранении высокой доли больных в возрасте 50 лет и старше (53,8%) наблюдалось возросшее в 2,1 раза число больных в возрасте 20–29 лет, а также рост заболеваемости в группах 30–39 лет и 40–49 лет. Среди заболевших дети до 14 лет составили 2,2%, что значительно ниже, чем при вспышке 1999 г. В 2012 г. установлено увеличение доли больных в возрасте 20–29 лет и 30–39 лет в 2,9 и 2,2 раза к таковому в 1999 г. при снижении удельного веса группы 60 лет и старше на 32,8%. С учётом вышеизложенного наметилась тенденция к вовлечению в эпидемический процесс активного, трудоспособного населения, а также к снижению доли пациентов старшего возраста.

Анализ социального состава больных позволил выделить группы повышенного риска инфицирования ЛЗН. Так, наибольший вклад в итоговую заболеваемость вносят пенсионеры (474 случая; 36,15%; 95% ДИ: 33,55–38,76%;  $p < 0,001$ ), рабочие (239 случаев; 18,23%; 95% ДИ: 16,14–20,32%;  $p < 0,001$ ) и служащие (204 случая; 15,56%; 95% ДИ: 13,59–17,52%;  $p < 0,001$ ). В годы вспышек в социальной структуре наблюдался ряд изменений. Достоверным при уровне надёжности 95% является снижение в 2012 г. по сравнению с 1999 г. доли пенсионеров

на 36% и увеличение числа заболевших среди служащих в 2,4 раза. При этом совокупное распределение больных по стране в вышеуказанных группах характеризуется приблизительно равным соотношением за исключением достоверного преобладания пенсионеров (доля данной группы составляет 26,79%, 95% ДИ: 24,84–28,76,  $p < 0,001$ ; неработающего населения — 20,44%, 95% ДИ: 18,62–22,18%,  $p < 0,001$ ; служащих — 19,83%, 95% ДИ: 18,04–21,56%,  $p < 0,001$ ; рабочих — 19,12%, 95% ДИ: 17,36–20,84%,  $p < 0,001$ ).

Доминирование пенсионеров в структуре заболеваемости отмечается и в других неблагоприятных по ЛЗН субъектах Российской Федерации, из которых данный показатель наиболее выражен в Ростовской области (29,44%, 95% ДИ: 23,35–34,65%,  $p < 0,001$ ), но ниже, чем в Волгоградской области. Кроме того, Ростовская область отличается высокой долей неработающих лиц среди заболевших (26,21%, 95% ДИ: 20,54–31,46%,  $p < 0,001$ ). В Волгоградской области на эту группу населения приходится только 15% (95% ДИ: 12,5–17,5%,  $p < 0,001$ ). В Астраханской области наибольшему риску заражения подвержены пенсионеры — 23,97% (95% ДИ: 19,27–28,67%;  $p < 0,001$ ) и неработающее население — 22,71% (95% ДИ: 18,1–27,32%;  $p < 0,001$ ).

Среди клинических форм преобладает ЛЗН без поражения ЦНС (726 случаев за 2009–2021 гг.; 91,1%; 95% ДИ: 89,12–93,08%;  $p < 0,001$ ), в отдельные годы данный показатель составлял 50–97%. В 1999 г. отмечалась самая высокая доля нейроинвазивных форм ЛЗН (332 случая; 87,4%; 95% ДИ: 84,06–90,74%;  $p < 0,001$ ), что подтверждает интродукцию возбудителя на новую для него территорию. О правоте данного предположения свидетельствует высокая частота нейроинвазивных форм заболевания, отмеченная на территории других субъектов, где ЛЗН диагностирована впервые. В 2012 г. доля заболевших с поражением ЦНС в Ставропольском крае составила 100%, Саратовской области — 77,3%, Республике Адыгея — 50%.

В 2010 и 2012 гг. в Волгоградской области доля ней­роинвазивных форм по сравнению с 1999 г. значитель­но снизилась — 5,08% (21 случай; 95% ДИ: 2,98–7,22%;  $p=0,003$ ) и 10,48% (22 случая; 95% ДИ: 6,35–14,65%;  $p=0,001$ ) соответственно. Вероятно, это связано с фор­мированием иммунной прослойки у населения и более лёгким течением заболевания. Предположение о том, что снижение удельного веса клинических форм с пораже­нием ЦНС, обусловлено сменой циркулирующих геноти­пов вируса с первого в 1999 г. на менее вирулентный вто­рой генотип начиная с 2007 г. не находит подтверждения. В частности, в 2010 г. в ходе вспышки ЛЗН в Греции, вы­званной 2-м генотипом вируса, ней­роинвазивные прояв­ления отмечены у 197 из 262 (75%) больных [13].

Однако в целом с 2010 г. мы наблюдаем тенден­цию роста доли ней­роинвазивных форм инфекции ( $Y=1.2622x+5,5788$ ). Аналогичная тенденция просле­живается и на территории Российской Федерации ( $Y=0.7479x+17,787$ ). Следует отметить, что наблюдаемый рост удельного веса ЛЗН с поражением ЦНС не явля­ется объективным показателем и связан, прежде всего, с преимущественным выявлением тяжёлых и среднетя­жёлых (ней­роинвазивных) форм заболевания, в то вре­мя как случаи лёгкого (гриппоподобного) варианта те­чения остаются недиагностированными.

В структуре заболеваемости по тяжести клинического течения отмечается преобладание среднетяжёлых форм инфекции (рис. 4, стр. 79). Тем не менее, за 2009–2021 гг. удельный вес лёгких форм в структуре заболеваемо­сти составил 22,94% (181 случай; 95% ДИ: 20,01–25,87%;  $p < 0,001$ ), среднетяжёлых — 72,37% (571 случай; 95% ДИ: 69,25–75,49%;  $p < 0,001$ ), тяжёлых — 6,34% (50 случа­ев; 95% ДИ: 4,64–8,04%;  $p < 0,001$ ). Совокупное распре­деление клинических форм по Российской Федерации от­личается меньшей долей легких форм (17,32%; 95% ДИ: 15,67–18,97%;  $p < 0,001$ ) и большей — тяжёлых (10,39%; 95% ДИ: 9,06–11,72%;  $p < 0,001$ ). В Астраханской области преобладающей является ЛЗН средней тяжести (87,74%; 95% ДИ: 84,14–91,34%;  $p < 0,001$ ), тяжёлое течение отме­чено в 11,64% случаев (95% ДИ: 8,12–15,16%;  $p < 0,001$ ). Ростовская область по сравнению с Волгоградской обла­стью характеризуется высоким уровнем заболеваемости тяжелой формой ЛЗН — 23,33% (95% ДИ: 18,54–28,12%;  $p < 0,001$ ), вклад лёгких форм в структуру заболеваемости составляет 26,33% (95% ДИ: 21,35–31,31%;  $p < 0,001$ ), сред­нетяжёлое течение подтверждено у 50,33% больных (95% ДИ: 44,67–55,99%;  $p < 0,001$ ).

За весь период наблюдения отмечается преоблада­ние среди заболевших городского населения (1132 слу­чая; 85,5%; 95% ДИ: 83,6–87,4%;  $p < 0,001$ ) над сельским (192 случая; 14,5%, 95% ДИ: 12,6–16,4%;  $p < 0,001$ ). Несмот­ря на очевидный более интенсивный и постоянный кон­такт с переносчиками ВЗН сельских жителей, выявляе­мость случаев заболевания среди них ниже. Вероятно, это можно объяснить их «проэпидемичиванием» в молодом возрасте и в результате более лёгким течением инфек­ции, а также низкой обращаемостью сельского населения за медицинской помощью. Большинство случаев зараже­ния связано с посещением дачных участков (500 заболе­вших; 38,1%, 95% ДИ: 35,47–40,73%;  $p < 0,001$ ), удельный

вес инфицированных на природе и по месту жительства приблизительно равен (362 и 356 случаев соответствен­но), а различия между ними не являются достоверными: 27,6% (95% ДИ: 25,18–30,02%;  $p < 0,001$ ) и 27,2% (95% ДИ: 24,79–29,61%;  $p < 0,001$ ). На долю городского населе­ния приходится 8,45% (95% ДИ: 6,9–9,9%;  $p < 0,001$ ) случа­ев инфицирования ВЗН по месту жительства. При этом процент таких случаев по России составляет 19,6% (95% ДИ: 18,19–21%;  $p < 0,001$ ), а в Астраханской и Ростов­ской областях данный показатель приблизительно ра­вен (31,5% и 35,1% соответственно). Совокупный вклад городского и сельского населения в заболеваемость ЛЗН в РФ составляет 76,2% (95% ДИ: 74,48–77,92%;  $p < 0,001$ ) и 23,8% (95% ДИ: 22,08–25,52%;  $p < 0,001$ ), Астраханской области — 48,7% (95% ДИ: 43,17–54,23%;  $p < 0,001$ ) и 51,3% (95% ДИ: 45,77–56,83%;  $p < 0,001$ ), Ростовской области — 70,5% (95% ДИ: 64,86–76,14%;  $p < 0,001$ ) и 29,5% (95% ДИ: 23,86–35,14%;  $p < 0,001$ ) соответственно.

### Заключение

Эпидемический процесс ЛЗН в Волгоградской обла­сти характеризуется цикличностью в многолетней ди­намике (эпидемические подъемы с интервалом от 1 до 8 лет) и выраженной сезонностью (пик заболеваемо­сти приходится на август). Установлено преобладание больных старшего возраста в структуре заболеваемости (при этом мужчины этого возраста являются группой повышенного риска в связи с более тяжёлым клиниче­ским течением заболевания). Однако следует отметить наличие тенденции к увеличению доли заболевших сре­ди лиц более молодого возраста и трудоспособного на­селения. В настоящее время прослеживается рост доли ней­роинвазивных форм инфекции, связанный с преи­мущественным выявлением тяжёлых и среднетяжёлых форм заболевания, что также подтверждается их преоб­ладанием в структуре заболеваемости по тяжести кли­нического течения. Указанные данные свидетельствуют о пропуске случаев заболеваний ЛЗН с лёгким (гриппо­подобным) вариантом течения и необходимости повы­шения настороженности врачей общемедицинской сети к выявлению и обследованию больных в эпидемический сезон. Наибольшему риску заражения подвержены жи­тели городов, ведущие активный образ жизни — выез­жающие на дачные участки и в природные места отдыха. Изучение территориального распределения заболевае­мости показало, что случаи заболевания сконцентри­рованы в пределах Волгограда и граничащих с ним административно-территориальных образований, что связано в первую очередь с более высокой обращаемостью городских жителей за медицинской помощью. При сравнительном анализе клинико-эпидемиологических проявлений ЛЗН в Волгоградской области, территори­ях с устойчивой циркуляцией возбудителя (Астрахан­ская и Ростовская области) и в целом Российской Фе­дерации установлены отличия в продолжительности циклических колебаний заболеваемости, сезонности (Ростовская область), возрастной (Астраханская об­ласть) структуре заболеваемости, распределении случа­ев по тяжести клинического течения, месту предполага­емого инфицирования и социальному статусу.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Таран Т.В., Платонов А.Е., Дубянский В.М. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Лихорадка Западного Нила. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):109-114. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-109-114.
2. Галимзянов Х.М., Мирекина Е.В., Курятникова Г.К., Полухина А.Л., Франк Г.Н. и др. Современные клинико-эпидемиологические особенности лихорадки Западного Нила на территории Астраханской области. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(4):124-130. eLIBRARY ID: 37340897
3. *Лихорадка Западного Нила*. Под ред. Топоркова А.В. Волгоград: Волга-Пресс; 2017.
4. Монастырский М.В., Шестопалов Н.В., Акимкин В.Г., Демина Ю.В. Опыт осуществления эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила на территории Волгоградской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(1):49-55. DOI: 10.17816/EID40864.
5. Венгеров Ю.Я., Фролочкина Т.И., Жуков А.Н., Шипулин Г.А., Шипулина О.Ю. и др. Инфекция, вызываемая вирусом лихорадки Западного Нила, как клиническая и эпидемиологическая проблема. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000;(4):27-31. eLIBRARY ID: 17873078
6. *Сборник материалов по вспышке лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2010 году*. Под ред. Онищенко Г.Г. Волгоград: Волга-Паблишер; 2011.
7. Алексеев В.В., Смелянский В.П., Путинцева Е.В., Злепко А.В., Чайка А.Н. Лихорадка Западного Нила в Волгоградской области в 2010 году. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012;(4):22-24. eLIBRARY ID: 17778876
8. Иоанниди Е.А., Муромцева А.А., Божко В.Г., Кувшинова Т.Д., Викторов Д.В., Смелянский В.П. Особенности проявлений лихорадки Западного Нила в Волгоградской области. *Вестник ВолгГМУ*. 2019;(2):67-70. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-67-70
9. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(1):128-32. DOI: 10.3201/eid0701.010118.
10. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. М.: *Практическая медицина*; 2007.
11. Львов Д.К., Бутенко А.М., Гайдамович С.Я., Ларичев В.Ф., Лещинская Е.В. и др. Эпидемические вспышки менингита и менингоэнцефалита в Краснодарском крае и Волгоградской области, вызванные вирусом Западного Нила. (Предварительное сообщение). *Вопросы вирусологии*. 2000; 45(1):37-38.
12. Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьева Н.В. *Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999-2002 гг.* Волгоград; 2004.
13. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Dougas G, Athanasiou M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1868-72. DOI: 10.3201/eid1710.110525.
1. Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Taran T.V., Platonov A.E., Dubyansky V.M. et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of European Part of Russia. West Nile Fever. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):109-114. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-109-114.
2. Galimzyanov K.M., Mirekina E.V., Kuryatnikova G.K., Polukhina A.L., Frank G.N. et al. Modern clinical and epidemiological features of West Nile fever on the territory of the Astrakhan region. *Astrakhan medical journal*. 2014; 9(4):124-130. (In Russ.) eLIBRARY ID: 37340897
3. Toporkov A.V. editor. *West Nile Fever*. Volgograd: Volga-Press; 2017. (In Russ.).
4. Monastyrskiy M.V., Shestopalov N.V., Akimkin V.G., Demina Yu. V. Experience in the implementation of epidemiological surveillance of West Nile fever in the Volgograd region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20(1):49-55. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40864.
5. Vengerov Yu.Ya., Frolochkina T.I., Zukov A.N., Shipulin G.A., Shipulina O.Y. et al. West Nile virus infection as clinical and epidemiological problem. *Epidemiology and infectious diseases*. 2000;(4):27-31. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17873078
6. Onishchenko G.G. editor. *Collection of Materials on West Nile Fever Outbreak in the Russian Federation in 2010*. Volgograd: Volga-Publisher; 2011. (In Russ.)
7. Alekseev V.V., Smelyanskiy V.P., Putintseva E.V., Zlepko A.V., Chaika A.N. West Nile fever in Volgograd region in 2010. *Public Health and Life Environment*. 2012;(4):22-24. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17778876
8. Ioannidi E.A., Muromtseva A.A., Bozhko V.G., Kuvshinova T.D., Viktorov D.V., Smelyanskiy V.P. Peculiarities of West Nile fever manifestations in the Volgograd Region. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;(2):67-70. (In Russ.) DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-67-70
9. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(1):128-32. DOI: 10.3201/eid0701.010118.
10. Cherkasskiy B.L. Risk in epidemiology. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2007. (In Russ.).
11. Lvov D.K., Butenko A.M., Gaydamovich S.Ya., Larichev V.F., Leshchinskaya E.V. et al. Epidemicheskie vspyshki meningita i meningoentsefalita v Krasnodarskom krae i Volgogradskoy oblasti, vyzvannye virusom Zapadnogo Nila. (Predvaritel'noe soobshchenie). *Voprosy virusologii*. 2000; 45(1):37-38. (In Russ.)
12. Lvov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A., Grigoryeva N.V. *West Nile Fever: Following the Outbreaks in the Volgograd Region in 1999-2002*. Volgograd; 2004. (In Russ.)
13. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Dougas G, Athanasiou M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1868-72. DOI: 10.3201/eid1710.110525.

#### Информация об авторах

**Никитин Дмитрий Николаевич**, научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, ndmit7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

**Удовиченко Светлана Константиновна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, [vari2@sprint-v.com.ru](mailto:vari2@sprint-v.com.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>

**Путинцева Елена Викторовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>

**Викторов Дмитрий Викторович**, д.б.н., доцент, заместитель директора по научно-экспериментальной работе, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2722-7948>

**Топорков Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, директор, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>

#### Вклад авторов

Авторы заявляют о равном вкладе в написание статьи.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Dmitry N. Nikitin**, researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, [ndmit7@yandex.ru](mailto:ndmit7@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

**Svetlana K. Udovichenko**, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, [vari2@sprint-v.com.ru](mailto:vari2@sprint-v.com.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>

**Elena V. Putintseva**, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>

**Dmitry V. Viktorov**, Dr. Sci. (Bio.), associate professor, Deputy Director for Scientific and Experimental Work, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2722-7948>

**Andrey V. Toporkov**, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Director, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>

#### Authors' contribution

The authors declare equal contributions to the writing of the article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 15.10.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 11.11.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 11.11.2021*

Оригинальная статья  
УДК 616.9(470)  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90>

## Результаты эпизоотологического мониторинга за природными очагами особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области

Е.Ю. Люкшина<sup>1</sup>, В.В. Баташев<sup>2</sup>, Е.В. Ковалев<sup>3</sup>, Г.В. Карпущенко<sup>4</sup>, В.В. Балахнова<sup>2</sup>,  
Н.В. Панасюк<sup>1,5</sup>, А.А. Алиева<sup>2</sup>, В.В. Сидельников<sup>1</sup>, М.М. Швагер<sup>4</sup>, Н.В. Половинка<sup>4</sup>,  
А.В. Полонский<sup>4</sup>, Ф.В. Логвин<sup>2</sup>, Н.Г. Тютюнькова<sup>2</sup>, А.К. Носков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>4</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>5</sup> Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской Академии наук, Ростов-на-Дону, Россия

Контактное лицо: Баташев Виктор Валентинович, [Batashev53@mail.ru](mailto:Batashev53@mail.ru)

**Резюме.** Цель: проанализировать результаты эпизоотологического мониторинга природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области для установления наличия их активности. **Материалы и методы:** данные эпизоотологического мониторинга, проведённого специалистами зоологами, результаты лабораторного исследования полевого материала, полученного в природных очагах инфекционных заболеваний. Использовали описательные, зоологические, генетические, серологические методы, ретроспективный эпидемиологический анализ. **Результаты:** результаты проведённого эпизоотологического мониторинга показали наличие на территории Ростовской области природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, при этом, если природный очаг чумы находится в депрессивном состоянии и не проявляет активности, то в очагах туляремии, лихорадки Западного Нила (ЛЗН), крымской геморрагической лихорадки, иксодовых клещевых боррелиозов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, Ку-лихорадки, лихорадки Батаи, калифорнийской серогруппы, Синдбис выявлены находки антигенов возбудителей указанных инфекционных болезней в биологическом материале, полученном от мелких млекопитающих и кровососущих насекомых, что свидетельствует об эпизоотической активности этих очагов. В природных очагах ЛЗН, Крымской геморрагической лихорадки, иксодовых клещевых боррелиозов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом регистрировались случаи заболевания среди населения указанными инфекциями, что подтверждает наличие эпидемической активности данных очагов. **Заключение:** полученные результаты эпизоотологического мониторинга, проведённого за 2008–2020 гг., подчёркивают актуальность и необходимость продолжения данных исследований в природных очагах на территории Ростовской области.

**Ключевые слова:** эпизоотологический мониторинг, природно-очаговые инфекционные заболевания, эпизоотическая активность, маркеры возбудителей, эпизоотологическое значение.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Балахнова В.В., Панасюк Н.В., Алиева А.А., Сидельников В.В., Швагер М.М., Половинка Н.В., Полонский А.В., Логвин Ф.В., Тютюнькова Н.Г., Носков А.К. Результаты эпизоотологического мониторинга за природными очагами особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90.

## Results of epizootic monitoring of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals in Rostov Oblast

E. Y. Lukshina<sup>1</sup>, V. V. Batashev<sup>2</sup>, E. V. Kovalev<sup>3</sup>, G. V. Karpushchenko<sup>4</sup>, V. V. Balakhnova<sup>2</sup>,  
N. V. Panasyuk<sup>1,5</sup>, A. A. Alieva<sup>2</sup>, V. V. Sidelnikov<sup>1</sup>, M. M. Schwager<sup>4</sup>, N. V. Polovinka<sup>4</sup>,  
A. V. Polonsky<sup>4</sup>, F. V. Logvin<sup>2</sup>, N. G. Tutunkova<sup>2</sup>, A. K. Noskov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Healthcare Institution Rostov-on-Don Antiplague Institute, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup> Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

<sup>4</sup> Federal Budgetary Healthcare Institution «Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov region», Rostov-on-Don, Russia

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Institution of Science «Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences», Rostov-on-Don, Russia

**Contact person:** Victor V. Batashev, [Batashhev53@mail.ru](mailto:Batashhev53@mail.ru)

**Resume. Objective:** To analyze the results of epizootic monitoring of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals in Rostov Oblast to establish their activity. **Materials and Methods:** The data of epizootic monitoring conducted by zoologists; the results of laboratory research of field material obtained in natural foci of infectious diseases. Descriptive, zoological, genetic, serological methods, and retrospective epidemiological analysis were used. **Results:** The results of the conducted epizootic monitoring showed the presence in Rostov Oblast of natural foci of particularly dangerous infectious diseases common to humans and animals. While the natural focus of the plague is in a depressed state and does not show activity, in the foci of tularemia, West Nile fever (WNF), Crimean hemorrhagic fever (CHF), ixodic tick-borne borreliosis (ITB), hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Q fever, Batai fever, California serogroup, Syndbis revealed the antigens of these pathogens in biological material obtained from small mammals and blood-sucking insects, which indicates the epizootic activity of these foci. In the natural foci of WNF, CHF, ITB, HFRS, cases of these disease among the population were recorded, which confirms the epidemic activity of these foci. **Conclusion:** The obtained results of epizootic monitoring over the period from 2008 to 2020 emphasize the relevance and necessity of continuing these studies in natural foci in Rostov Oblast.

**Keywords:** epizootic monitoring, natural focal infectious diseases, epizootic activity, markers of pathogens, epidemiological significance.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Lukshina E. Y., Batashev V. V., Kovalev E. V., Karpushchenko G. V., Balakhnova V. V., Panasyuk N. V., Alieva A. A., Sidelnikov V. V., Schwager M. M., Polovinka N. V., Polonsky A. V., Logvin F. V., Tutunkova N. G., Noskov A. K. Results of epizootological monitoring of natural foci of particularly dangerous infectious diseases common to humans and animals in the Rostov Region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90.

## Введение

Одним из приоритетных направлений деятельности Федерального казенного учреждения здравоохранения Ростовского-на-Дону противочумного института и Федерального казенного учреждения здравоохранения «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора, вошедшей в состав Ростовского противочумного института с апреля 2021 г., является проведение на территории Ростовской области эпизоотологического мониторинга природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний с целью выявления эпизоотической активности и последующей организации комплекса мероприятий, направленных на предупреждение распространения указанных заболеваний среди населения области.

Природно-очаговые инфекции — группа инфекционных болезней общих для человека и животных, имеющих эволюционно возникшие очаги в природе. Природный (автономный) очаг инфекционного заболевания — географически или экологически ограниченный участок территории, в пределах которого в современных условиях осуществляется циркуляция возбудителя инфекции без заноса извне неопределенно долгое время (десятки следующих друг за другом эпизоотических циклов). Каждому природному очагу свойственна исторически сложившаяся паразитарная система (биоценоз, в который естественным образом встроен возбудитель инфекционного заболевания), включающая возбудителя, носителей (теплокровные животные), переносчиков (кровососущие членистоногие). При появлении человека в природном очаге в период эпизоотической активности при контакте с источником или через переносчиков может происходить заражение человека природно-очаговой инфекцией,

возбудитель которой циркулирует в данном природном очаге<sup>1,2</sup>.

В Ростовской области с учётом природно-климатических факторов, ландшафтно-географических зон имеются территории, на которых сформировались стойкие природные очаги таких особо опасных инфекционных заболеваний, как туляремия, лихорадка Западного Нила (ЛЗН), Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и некоторые другие. Следует особо отметить наличие природного очага чумы в двух районах области.

Цель исследования — проанализировать результаты эпизоотологического мониторинга территории Ростовской области для выявления эпизоотической активности природных очагов опасных инфекционных заболеваний общих для человека и животных и оценки наличия эпидемических проявлений в таких очагах в рамках эпизоотологического надзора за данными инфекциями.

## Материалы и методы

Эпизоотологический мониторинг природного очага с целью выявления эпизоотической активности включал эпизоотологическое обследование участка природного очага с отловом обитающих мелких млекопитающих, являющихся носителями возбудителей опасных

<sup>1</sup> Кучерук В. В. Современные взгляды на перспективу развития учения о природно-очаговых инфекциях. *Методологические аспекты программно-целевого планирования науч. исследований в области инфекционной патологии*. 1981. М., С. 46–54.

<sup>2</sup> Кучерук В. В., Росицкий Б. Природная очаговость инфекций — основные термины и понятия. *Мед. паразитология и паразитарные болезни*. 1984 № 2. С. 7–16.

инфекционных заболеваний, и кровососущих членистоногих (переносчиков возбудителей указанных инфекций) с последующим определением видового состава. У отловленных мелких млекопитающих определяли вид, пол, приблизительный возраст и генеративное состояние. Полученный биологический материал (образцы внутренних органов) направляли в бактериологическую лабораторию для исследования на наличие возбудителей инфекционных заболеваний. Эпизоотологическое обследование очагов и лабораторное исследование полученного материала проводили строго в соответствии с действующими нормативными документами. Мониторинговые исследования с целью поиска антигена возбудителя инфекционных заболеваний проводили методом твердофазного ИФА и ПЦР.

Учитывая тот факт, что важным аспектом комплексного эпизоотологического надзора и критерием оценки состояния природного очага инфекций является скрининговое исследование сывороток крови здоровых людей, проживающих на территории природных очагов, выборочно проводился иммунно-серологический мониторинг (обследование сывороток крови здоровых доноров) с целью выявления антител к возбудителям природно-очаговых инфекционных заболеваний.

Скрининг сывороток доноров на присутствие специфических антител проводили с помощью твердофазного ИФА.

### Результаты

Представлены данные эпизоотологического мониторинга природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области и краткое описание некоторых инфекций, представляющих наибольшее эпизоотологическое значение.

### Чума

Чума — зоонозная природно-очаговая особо опасная бактериальная инфекционная болезнь с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Каждый случай чумы людей является основанием для объявления чрезвычайной ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации [1]. В настоящее время чума остается одной из значимых эпидемических угроз в мире, способной вызвать чрезвычайную ситуацию эпизоотологического характера в сфере общественного здравоохранения<sup>3</sup>.

На протяжении многих лет специалисты Федерального казенного учреждения здравоохранения «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора осуществляли эпизоотологический мониторинг за чумой участка Прикаспийского Северо-Западного природного степного очага чумы, расположенного на территории Ростовской области в центральной и восточной частях Ремонтненского района. Площадь участка природного очага чумы на территории Ремонтненского района,

закрепленного за Северо-Кавказской ПЧС, составляла 12 секторов первичного учета (1200 км<sup>2</sup>).

Специалисты-зоологи в своей работе учитывали дифференцирование территорий по уровню потенциальной эпидемической опасности<sup>4</sup>.

Основным носителем чумы в Прикаспийском Северо-Западном природном степном очаге чумы является *Citellus pygmaeus* — малый суслик. На территории очага в микробиотопе малого суслика зарегистрировано 14 видов блох. Его специфическими паразитами являются *Neopsylla setosa*, *Citellophilus tesquorum*, *Frontopsylla setosa*, *Stenophthalmus pollex*.

Во второй половине XX в. территории целинных и залежных земель в степной части очага в Сальско-Донских степях были распаханы, что привело к ухудшению условий обитания малого суслика и резко снизило эпизоотический потенциал этой территории<sup>5</sup>.

В настоящее время участок природного очага чумы на территории Ремонтненского района находится в глубоком межэпизоотическом периоде.

В течение 2020 г. в Ремонтненском районе проведено эпизоотологическое обследование и сбор полевого материала. Результаты исследований биологического материала отрицательные, что свидетельствует об отсутствии эпизоотической активности природного очага. Можно предположить, что в 2021–2022 гг. эпизоотические проявления чумы маловероятны<sup>5</sup>.

### Туляремия

Туляремия — природно-очаговая бактериальная инфекция, протекающая с лихорадочным синдромом, специфическим лимфаденитом и полиморфными проявлениями, обусловленными входными воротами. При наличии большого количества природных очагов туляремии в Российской Федерации сохраняется относительно эпизоотологическое благополучие по данной инфекции, которое сложилось в последнее время в результате проведения специфической профилактики населения, проживающего на энзоотической территории [2,3].

В Ростовской области 37 административных районов из 43 являются энзоотичными по туляремии.

В последние 3 года (2018–2020 гг.) случаев заболевания туляремией среди населения области не зарегистрировано.

За период с 2013 по 2020 г. лабораторными методами исследовано более 9000 грызунов и иксодовых клещей на наличие возбудителя туляремии.

При мониторинге природных очагов туляремии в 2020 г. от мышевидных грызунов с помощью биологической пробы выделены шесть штаммов возбудителя туляремии. Показано, что по своим биологическим свойствам,

<sup>4</sup> Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 г.) / Под ред. академика РАН В. В. Кутырева, профессора А. Ю. Поповой. — Саратов: ООО «Амирит», 2016. 248 с.

<sup>5</sup> Киреев Ю. Г., Балахнова В. В., Кузнецов М. В. и др. Современные эпизоотологические особенности участка Прикаспийского Северо-Западного степного очага чумы (в пределах Ростовской области). *Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней. Сборник статей научно-практической конференции*. Новосибирск, 2019. С. 255–258.

<sup>3</sup> Методические указания МУ 3.1.3.2355-08 «Организация и проведение эпизоотологического надзора в природных очагах чумы на территории Российской Федерации».

а также в соответствии с данными ПЦР-анализа и INDEL-типирования по каноническим маркерам все штаммы являются типичными представителями вида *Francisella tularensis subsp. holarctica biovar EryR*. Штамм, выделенный в 2020 г. в природном очаге Сальского района, оказался идентичен штамму, выделенному в этом же районе в 1989 г. На основе полногеномного секвенирования двух штаммов обнаружено, что по изучаемому набору SNP-маркеров они наиболее близки культурам, изолированным в Турции (2009, 2012 гг.) и в Ханты-Мансийске (2013 г.). Таким образом, установлено, что в природных очагах Ростовской области в течение длительного времени могут циркулировать как идентичные (или близкородственные) клоны возбудителя туляремии, так и появляться новые штаммы с уникальными генотипами, ранее не описанными для Ростовской области [4].

Данные эпизоотологического мониторинга свидетельствуют о наличии эпизоотической активности в очагах туляремии, что подтверждает обнаружение маркеров возбудителя туляремии в биологическом материале, полученном от мелких млекопитающих в Сальском (2012 г.), Орловском (2013, 2020 гг.), Ремонтненском (2019, 2020 гг.), Егорлыкском (2019 г.) и Шолоховском (2020 г.) районах.

Высокое ландшафтно-экологическое сходство природных очагов туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов, расположенных на приграничных территориях Ростовской области с одной стороны и на территории Донецкой и Луганской областей Украины — с другой, позволяет говорить о фактически единых трансграничных очагах данных бактериальных инфекций. Поскольку государственная граница РФ и Украины не является непреодолимой для перемещений через неё грызунов и насекомых (носителей возбудителей туляремии и иксодовых клещевых боррелиозов), то занос данных возбудителей в приграничные районы Ростовской области с территории сопредельного государства при миграции мелких млекопитающих является вполне реальной угрозой, требующей проведения постоянного эпизоотологического мониторинга данных районов [5].

Принимая во внимание результаты мониторинга, можно с уверенностью предполагать, что проводимая иммунопрофилактика населения области обеспечивает реальную возможность предупреждения заболевания туляремией среди людей, проживающих в энзоотических районах.

#### Крымская геморрагическая лихорадка

Крымская геморрагическая лихорадка — зоонозное природно-очаговое арбовирусное инфекционное заболевание, возбудитель которого передаётся человеку кровососущими членистоногими (клещами). КГЛ относится к группе клещевых геморрагических лихорадок и является особо опасным инфекционным заболеванием с коэффициентом летальности 10–40%. Согласно данным специалистов Ставропольского противочумного института-референс-центра по мониторингу за КГЛ, в Российской Федерации имеется крупный природный очаг КГЛ, который занимает обширную территорию юга Европейской части России, включая значительную часть Ростовской области [6]. В области энзоотичными по КГЛ являются Аксайский, Белокалитвинский, Волгодонской,

Дубовский, Егорлыкский, Заветинский, Зимовниковский, Каменский, Константиновский, Красносулинский, Миллеровский, Морозовский, Мясниковский, Обливский, Октябрьский, Орловский, Песчанокопский, Пролетарский, Ремонтненский, Сальский, Семикаракорский, Тарасовский, Тацинский, Усть-Донецкий, Целинский и Цимлянский районы.

В последние годы заболеваемость КГЛ регистрировалась среди населения области. В частности, в 2019 г. зарегистрировано 48 случаев КГЛ (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения — 1,14), в 2020 г. — 16 случаев КГЛ (показатель заболеваемости — 0,38), без летальных исходов.

В ходе проведения мониторинга маркеры возбудителя КГЛ обнаруживали в пробах, полученных от мелких млекопитающих, отловленных в следующих районах: Ремонтненском (2012, 2013, 2016, 2020 гг.), Орловском (2012, 2015, 2017, 2018, 2019 гг.), Сальском (2014 г.), Зимовниковском (2018 г.).

Антитела к вирусу КГЛ выявляли в крови здоровых доноров, проживающих в районах Октябрьском, Сальском, в городах Каменске-Шахтинском и Таганроге (2012 г.).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной активности природных очагов КГЛ.

#### Лихорадка Западного Нила

Лихорадка Западного Нила — острое вирусное зооантропонозное природно-очаговое заболевание, с трансмиссивным механизмом передачи, характеризующееся полиаденопатией, эритемой и воспалением менингеальных оболочек, протекающих на фоне лихорадочно-интоксикационного синдрома.

Согласно данным Европейского центра по профилактике и контролю над заболеваниями в настоящее время ЛЗН является одной из актуальных природно-очаговых инфекций для ряда стран [7]. Вирус Западного Нила (ЗН) обладает высоким эпидемическим потенциалом и способен вызывать вспышки заболевания, как в жарких тропических странах, так и в умеренных широтах, в том числе, и в ряде регионов Российской Федерации.

На территории Ростовской области с учётом природно-климатических факторов, ландшафтно-географических зон имеются экосистемы, благоприятные для формирования стойких природных очагов ЛЗН, а именно поймы и дельты рек, часто затопляемые территории, где идёт гнездование диких перелетных водоплавающих птиц — основных резервуаров вируса в природе. Также в области широко распространены переносчики вируса ЛЗН — орнитофильные комары.

Принимая во внимание все вышеперечисленные факты, с 2009 г. по настоящее время специалисты-зоологи проводили зоолого-энтомологический и иммуносерологический мониторинги на территории природных очагов ЛЗН.

В течение последних десяти лет (с 2011 г. по 2020 г.) проведено более 9500 исследований образцов полевого материала. Это комары, иксодовые клещи, ткани головного мозга водоплавающих птиц, суспензии органов

мелких мышевидных грызунов, полученных в предполагаемых природных очагах ЛЗН.

Мониторинговые исследования позволили выявить маркеры вируса ЗН в пробах суспензии мелких мышевидных грызунов, добытых в открытых станциях в Ремонтненском, Орловском, Пролетарском, Зимовниковском, Заветинском, Матвеево-Курганском районах и г. Ростове-на-Дону.

Учитывая тот факт, что важным аспектом комплексного эпидемиологического надзора и критерием оценки состояния природного очага арбовирусной инфекции является скрининговое исследование сывороток крови здоровых людей, проживающих на территории природных очагов, с 2008 г. проводилось лабораторное исследование сывороток крови здоровых доноров на наличие антител к вирусу ЗН среди населения Сальского, Октябрьского, Каменского районов и города Таганрог.

За время наблюдения установлено, что положительные находки отмечались на протяжении всего периода мониторинга, при этом процент положительных находок варьировался от 0,3% (2016 г.) до 8,5% (2014 г.), наибольший процент находок выявлен среди доноров в Сальском районе.

Выявление анамнестических антител свидетельствует о контакте населения с возбудителем и, как результат, перенесенном ранее заболевании в бессимптомной или легкой форме.

Обнаружение антигенов вируса ЗН в пробах мелких мышевидных грызунов, специфических антител в крови доноров подтверждает наличие природных очагов ЛЗН с выраженной активностью, где происходит контакт населения с возбудителем. Иксодовые клещевые боррелиозы (системный клещевой боррелиоз, болезнь Лайма, лайм-боррелиоз) — природно-очаговые трансмиссивные полиэтиологические заболевания с преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, вызываемые спирохетами и передающиеся клещами. ИКБ занимают ведущее место по уровню заболеваемости и социально-экономическому ущербу среди трансмиссивных природно-очаговых инфекций в России [8]. Они также являются актуальной проблемой и для Ростовской области [9]. В Ростовской области среди населения в 2018 г. зарегистрировано 30 случаев ИКБ (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения — 0,71), в 2019 г. — 20 случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения — 0,51). В 2020 г. заболеваемость ИКБ не отмечалась.

По данным мониторинга, маркеры возбудителя ИКБ обнаруживали у клещей, отловленных на территории Усть-Донецкого района (1918 г.) и г. Ростова-на-Дону (2020 г.).

Антитела к возбудителю ИКБ выявляли у здоровых доноров, проживающих в г. Сальске (2015 г.).

Результаты мониторинга показали наличие активности природных очагов ИКБ.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная природно-очаговая зоонозная инфекция с синдромом интоксикации, развитием универсального капилляротоксикоза с геморрагическими проявлениями и поражением почек [6]. На территории России эндемичными районами являются Дальний Восток,

Восточная Сибирь, Забайкалье, европейская территория, где имеются стойкие природные очаги данной инфекции. В отдельные периоды (2009–2018 гг.) в Российской Федерации на долю ГЛПС приходилось до 90% заболеваемости природно-очаговыми вирусными инфекционными болезнями [10]. В Ростовской области регистрируются единичные случаи ГЛПС среди населения. Так, в 2019 г. выявлено 2 случая ГЛПС (показатель на 100 тыс. населения — 0,05) (г. Ростов-на-Дону, Мясниковский район), в 2020 году случаев ГЛПС не зарегистрировано.

Как показали результаты мониторинга, антиген возбудителя ГЛПС удалось выявить из проб биологического материала мелких млекопитающих в Орловском районе в 2019 г., что подтверждает факт циркуляции возбудителя ГЛПС на указанной административной территории.

Отдельно следует выделить данные о находках маркеров возбудителей инфекций в природных очагах инфекционных заболеваний, которые при этом не регистрировались среди населения. Такие природные очаги, принимая во внимание их эпизоотическую активность, представляют конкретную потенциальную эпидемическую опасность для населения области.

По результатам эпизоотологического мониторинга, в природных биотопах были выявлены маркеры возбудителей лихорадки Батаи, лихорадки Синдбис, Ку-лихорадки и лихорадки, вызываемые вирусами серогруппы Калифорнийского энцефалита (лихорадка Инко, лихорадка Тягиня, зайца-беляка). Маркеры возбудителя лихорадки Батаи обнаруживали в биологическом материале, полученном от мелких млекопитающих в Орловском (2013 г.) и Ремонтненском районах (2019 г.) и от комаров в Аксайском районе (2017 г.).

По данным результатов эпизоотологического мониторинга, находки антигена возбудителя лихорадки Синдбис обнаруживались в биологическом материале от мелких млекопитающих в Заветинском, Ремонтненском, Родионово-Несветайском районах (2016 г.), Аксайском, Зимовниковском, Матвеево-Курганском, Родионово-Несветайском районах (2017 г.), Ремонтненском районе (2018 г.), Усть-Донецком, Орловском районах (2020 г.). В 2016 г. антиген выявляли у кровососущих членистоногих, отловленных в Сальском районе.

При проведении мониторинга удалось выявить антиген возбудителя Ку-лихорадки в биологическом материале, полученном от мелких млекопитающих в Ремонтненском (2017 г.) и Шолоховском районах (2020 г.), а также из проб иксодовых клещей, отловленных в Азовском районе (2017 г.). Антигены вирусов серогруппы Калифорнийского энцефалита (вирусов Тягиня, Инко и зайца беляка) выявляли в биологическом материале от мелких млекопитающих в Орловском и Ремонтненском районах (2019 г.), а также в Матвеево-Курганском и Орловском районах (2020 г.).

Информация обо всех выявленных положительных результатах, подтверждающих эпизоотическую активность природных очагов инфекционных заболеваний, направлялась в учреждения Роспотребнадзора с целью организации и проведения комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий.

### Обсуждение

Данные проведенных исследований свидетельствуют о наличии на территории Ростовской области природных очагов особо опасных инфекционных заболеваний общих для человека и животных. При этом, если природный очаг чумы в последние годы находится в депрессивном состоянии и не проявляет активности, то в очагах туляремии, ЛЗН, КГЛ, ИКБ, ГЛПС, Ку-лихорадки, лихорадок Батай, Синдбис, вирусов серогруппы Калифорнийского энцефалита (вирусов Тягиня, Инко и зайца беляка) выявлены маркеры указанных возбудителей, что подтверждает предположение об эпизоотической активности этих очагов. Следствием эпизоотической активности явились эпидемические проявления в природных очагах, где регистрировались больные ЛЗН, КГЛ, ИКБ, ГЛПС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Карнауков И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н. и др. Эпидемиологическая и эпизоотическая обстановка по чуме в Российской Федерации и прогноз ее развития на 2020–2025 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):43-50. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50
2. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Пакскина Н.Д., Холин А.В. и др. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(1):32-41. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-32-41
3. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Холин А.В., Мазепа А.В. и др. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(1):21-32. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-21-32
4. Цимбалистова М.В., Сорокин В.М., Аронова Н.В. и др. Биологические свойства и генетическая характеристика штаммов *Francisella tularensis*, изолированных на территории Ростовской области в 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2021 — Выпуск 3 —С.134-140. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-3-134-140>
5. Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Полонский А.В., Гончаров А.Ю. и др. Сравнительный анализ биоценотической структуры носителей возбудителя туляремии в очагах степного типа приграничных территорий Ростовской области. *Пест-Менеджмент*. 2020;(3):13-19. DOI: 10.25732/pm.2020.115.3.002
6. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Волюнкина А.С. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(4):75-80. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-75-80
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. Учебник. 3-е издание, исправленное, дополненное. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2016.
8. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Блох А.И. Интенсивность и тенденции развития эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации в 2002–2018 гг. и прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(2):22-29. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-22-29

### Выводы

Полученные результаты проведенного эпизоотологического мониторинга подчеркивают актуальность и необходимость продолжения данных исследований в природных очагах особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области, расширения зоны мониторинга,

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность Кирееву Юрию Георгиевичу, кандидату медицинских наук, возглавлявшему много лет (до октября 2020 г.) Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Северо-Кавказская ПЧС» Роспотребнадзора, за помощь в сборе и обобщении материалов и научном консультировании при подготовке данной статьи.

### REFERENCES

1. Popov N.V., Eroshenko G.A., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., et al. Epidemiological and Epizootic Situation on Plague in the Russian Federation and Forecast for Its Development for 2020–2025. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):43-50. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-43-50
2. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Пакскина Н.Д., Холин А.В. и др. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(1):32-41. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-32-41
3. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., et al. Epidemiological and Epizootiological Situation on Tularemia in Russia and Neighboring Countries in 2019, the Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):21-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-21-32>
4. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kholin A.V., Mazepa A.V., et al. Epidemiological and Epizootiological Situation on Tularemia in Russia and Neighboring Countries in 2019, the Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):21-32. (In Russ.) DOI:10.21055/0370-1069-2020-1-21-32
5. Dobrovolskiy O.P., Pichurina N.L., Orechov I.V., Polonsky A.V., Goncharov A.Y. et al. Comparative analysis of biocenotic structure of tularemia agents in natural foci of steppe type in boundary territories of Rostov Region. *Pest-Management*. 2020;(3):13-19. (In Russ.) DOI: 10.25732/pm.2020.115.3.002
6. Maletskaya O.V., Taran T.V., Prislegina D.A., Dubyansky V.M., Volynkina A.S., et al. Natural-Focal Viral Fevers in the South of the European Part of Russia. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(4):75-80. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-75-80
7. Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. *Infectious Diseases and Epidemiology*. Textbook. 3rd edition, revised, enlarged. Moscow: Publishing group «GEOTAR-Media»; 2016. (In Russ.)
8. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Pakschina N.D., Save'ev D.A., Blokh A.I. Intensity and Trends in Development of Epidemic Process of Ixodes Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2002–2018 and Forecast for 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):22-29. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-22-29

9. Зайцева О. А., Котенев Е. С., Артюшина Ю. С., Кот Л. А., Шапошникова Л. И. и др. Современная эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация по иксодовому клещевому боррелиозу на юге европейской части России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(3):58-65. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-58-65
10. Савицкая Т. А., Трифонов В. А., Исаева Г. Ш., Решетникова И. Д., Пакскина Н. Д. и др. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(2):30-36. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36
9. Zaitseva O.A., Kotenev E.S., Artyushina Yu.S., Kot L.A., Shaposhnikova L.I., et al. Modern Epidemiological and Epizootiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the South of the European Part of Russia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(3):58-65. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-58-65
10. Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Isaeva G.S., Reshetnikova I.D., Pakskina N.D., et al. Review of the Current Epidemiological Situation on the Incidence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the World and Forecast of the Incidence for the Territory of the Russian Federation in 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):30-36. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36

#### Информация об авторах

**Лукшина Елена Юрьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4571-7756>, e-lyu\_7@rambler.ru

**Батасhev Виктор Валентинович**, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, Batashev53@mail.ru

**Ковалев Евгений Владимирович**, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, главный государственный санитарный врач по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4539-1274>, kovalev@rpnodon.ru

**Карпущенко Гарри Викторович**, к.м.н., главный врач, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>, K\_GV@donses.ru

**Балахнова Вероника Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8832-7419>, balahnovavv@mail.ru

**Панасюк Никита Валентинович**, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории наземных экосистем, Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской Академии наук, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1965-6221>, goo\_nik@mail.ru

**Алиева Анна Александровна**, к. б. н., ассистент кафедры микробиологии и вирусологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3260-0209>, anna1976rita@mail.ru

**Сидельников Виталий Викторович**, зоолог отдела эпидемиологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4208-193X>, vlvsvl@mail.ru

**Швагер Михаил Михайлович**, заведующий отделом эпидемиологии и экспертизы, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4208-193X>, osop@donses.ru

**Половинка Нина Владимировна**, врач-эпидемиолог отдела эпидемиологии и экспертизы, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

#### Information about the authors

**Elena Yu. Lyukshina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Professional Retraining and Further Training of Specialists, Rostov-on-Don Antiplague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4571-7756>, e-lyu\_7@rambler.ru

**Viktor V. Batashev**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1840-9627>, Batashev53@mail.ru

**Evgeny V. Kovalev**, Head of the Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, the Chief State Sanitary Doctor in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4539-1274>, kovalev@rpnodon.ru

**Harry V. Karpushchenko**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4672-8753>, K\_GV@donses.ru

**Veronika V. Balakhnova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology No. 2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8832-7419>, balahnovavv@mail.ru

**Nikita V. Panasyuk**, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher at the Laboratory of Terrestrial Ecosystems, Federal Research Center Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1965-6221>, goo\_nik@mail.ru

**Anna A. Alieva**, Cand. Sci. (Bio.), Assistant of the Department of Microbiology and Virology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3260-0209>, anna1976rita@mail.ru

**Vitaly V. Sidelnikov**, zoologist of the Epidemiology Department, Rostov-on-Don Antiplague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4208-193X>, vlvsvl@mail.ru

**Mikhail M. Schwager**, Head of the Department of Epidemiology and Expertise, Federal Budgetary Healthcare Institution «Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4208-193X>, osop@donses.ru

**Nina V. Polovinka**, epidemiologist of the Department of Epidemiology and Expertise, Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia.

**Полонский Александр Васильевич**, врач-эпидемиолог отдела эпидемиологии и экспертизы, Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия.

**Логвин Федор Васильевич**, к.м.н., исполняющий обязанности заведующего кафедрой эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, [atlz3@mail.ru](mailto:atlz3@mail.ru)

**Тютюнькова Наталья Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0441-9197>, [tutunkova@yandex.ru](mailto:tutunkova@yandex.ru)

**Носков Алексей Кимович**, к.м.н., директор Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>, [noskov-epid@mail.ru](mailto:noskov-epid@mail.ru)

#### Вклад авторов

Люкшина Е.Ю. — обобщение и анализ полученных данных, подготовка и написание статьи;

Баташев В.В. — составление программы исследований, анализ полученных данных, написание статьи;

Ковалев Е.В. — обобщение, анализ полученных данных, написание статьи;

Карпущенко Г.В. — обобщение, анализ полученных данных, написание статьи;

Балахнова В.В. — лабораторное исследование полевого материала, написание статьи;

Панасюк Н.В. — сбор полевого материала в районах области, подготовка биоматериала для лабораторного исследования, написание статьи;

Алиева А.А. — лабораторное исследование полевого материала;

Сидельников В.В. — сбор полевого материала в районах области, подготовка биоматериала для лабораторного исследования;

Швагер М.М. — обобщение, анализ полученных данных;

Половинка Н.В. — обобщение, анализ полученных данных;

Полонский А.В. — обобщение, анализ полученных данных;

Логвин Ф.В. — обобщение, анализ полученных данных, написание статьи;

Тютюнькова Н.Г. — обобщение, анализ полученных данных, написание статьи;

Носков А.К. — обобщение, анализ полученных данных, написание статьи.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Alexander V. Polonsky**, epidemiologist of the Department of Epidemiology and Expertise, Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia.

**Fedor V. Logvin**, Cand. Sci. (Med.), Acting Head of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>, [atlz3@mail.ru](mailto:atlz3@mail.ru)

**Natalia G. Tutunkova**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0441-9197>, [tutunkova@yandex.ru](mailto:tutunkova@yandex.ru)

**Alexey K. Noskov**, Cand. Sci. (Med.), Director of the Rostov-on-Don Antiplague Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>, [noskov-epid@mail.ru](mailto:noskov-epid@mail.ru)

#### Authors' contribution

Elena Yu. Lyukshina — generalization and analysis of the data obtained, preparation and writing of the article;

Viktor V. Batashev — preparation of a research program, analysis of the data obtained, writing an article;

Evgeny V. Kovalev — generalization, analysis of the data obtained, writing an article;

Harry V. Karpushchenko — generalization, analysis of the data obtained, writing an article;

Balakhnova Veronika V. — laboratory study of field material, writing an article;

Nikita V. Panasyuk — collection of field material in the districts of the region, preparation of biomaterial for laboratory research, writing an article;

Anna A. Alieva — laboratory study of field material;

Vitaly V. Sidelnikov — collection of field material in the districts of the region, preparation of biomaterial for laboratory research;

Mikhail M. Shvager — generalization, analysis of the data obtained;

Nina V. Polovinka — generalization, analysis of the data obtained;

Alexander V. Polonsky — generalization, analysis of the data obtained;

Fyodor V. Logvin — generalization, analysis of the data obtained, writing an article;

Natalia G. Tyutyunkova — generalization, analysis of the data obtained, writing an article;

Alexey K. Noskov — generalization, analysis of the data obtained, writing an article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 16.11.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 23.11.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 24.11.2021*

Оригинальная статья  
УДК 614.7  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-91-100>

## Заболееваемость с временной нетрудоспособностью в Южном федеральном округе. Отдельные показатели

А. С. Шастин<sup>1</sup>, Т. М. Цепилова<sup>1</sup>, В. Г. Газимова<sup>1</sup>, О. Л. Малых<sup>2</sup>, М. С. Гагарина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Александр Сергеевич Шастин, [shastin@ymrc.ru](mailto:shastin@ymrc.ru)

**Резюме. Цель:** изучить динамику заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Южном федеральном округе. **Материалы и методы:** объект исследования — единая межведомственная информационно-аналитическая система, предмет исследования — показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающего населения субъектов РФ, входящих в состав Южного федерального округа за 2005–2019 гг. «Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих», «Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих». Использованы методы описательной статистики. **Результаты:** исследованные статистические показатели временной нетрудоспособности демонстрируют уверенную позитивную динамику заболеваемости работающего населения во всех субъектах Южного федерального округа. В период 2014–2015 гг. значительно снизились показатели временной нетрудоспособности (ВН) во всех субъектах округа. Во всех исследуемых субъектах округа показатели синхронно снизились больше, чем в предыдущие 10 лет. Данные федерального статистического наблюдения не являются генеральной совокупностью случаев и дней временной нетрудоспособности. **Выводы:** необходимо внести изменения в приказ Росстата № 723. Отчетность по форме 16-ВН в органы управления субъектов РФ должны предоставлять все физические и юридические лица, осуществляющие медицинскую деятельность по экспертизе временной нетрудоспособности в соответствующем регионе.

**Ключевые слова:** заболеваемость с временной утратой трудоспособности, работающее население, статистическая отчетность

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Шастин А. С., Цепилова Т. М., Газимова В. Г., Малых О. Л., Гагарина М. С. Заболеваемость с временной нетрудоспособностью в Южном федеральном округе. Отдельные показатели. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(4):91-100. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-91-100.

## Morbidity with temporary incapacity for work in the Southern Federal District of Russia. Selected indicators

A. S. Shastin<sup>1</sup>, T. M. Tsepilova<sup>1</sup>, V. G. Gazimova<sup>1</sup>, O. L. Malykh<sup>2</sup>, M. S. Gagarina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

Corresponding author: Aleksandr S. Shastin, [shastin@ymrc.ru](mailto:shastin@ymrc.ru).

**Abstract. Objective:** To analyze the patterns of morbidity with temporary incapacity for work in the Southern Federal District of the Russian Federation. **Materials and Methods:** The object of the study is a unified interagency analytics platform. The subject of the research is the indicators of morbidity with temporary incapacity for work of the working population of the constituent entities of the Russian Federation of the Southern Federal District over 2005–2019: “The number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees”, “The number of days of temporary incapacity for work per 100 employees”. The descriptive statistics methods were applied. **Results:** The studied statistical indicators of temporary incapacity for work reveal a steady positive trend in the morbidity rate of the working population in all the constituent entities of the Southern Federal District. From 2014 to 2015, there was a significant reduction in the indicators of temporary incapacity for work in all the constituent entities of the district. The indicators in all the studied constituent entities simultaneously declined, this decline being more prominent than in the previous 10 years. The data of the federal statistical monitoring does not represent an overall set of cases and days of temporary incapacity for work. **Summary:** It is deemed essential to amend Order of The Russian Federal Service for Statistics No. 723. All individuals and legal entities involved in medical activities for the examination of temporary incapacity for work in the relevant region must provide reports in accordance with Form 16-VN to the competent authorities of the constituent entities of the Russian Federation.

© Шастин А. С., Цепилова Т. М., Газимова В. Г., Малых О. Л., Гагарина М. С., 2021

**Keywords:** morbidity with temporary incapacity for work, working population, statistical reporting

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Shastin A. S., Tsepilova T. M., Gazimova V. G., Malykh O. L., Gagarina M. S. Morbidity with temporary incapacity for work in the Southern Federal District. Selected indicators. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):91-100. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-91-100.

### Введение

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (далее — ЗВУТ) в течение многих десятилетий является предметом исследования отечественных специалистов<sup>1,2</sup>[1–3]. Экономические потери общества, обусловленные временной нетрудоспособностью, весьма значительны и сопоставимы со всем объёмом государственного финансирования национального здравоохранения в Российской Федерации [4–7]. Общероссийская тенденция депопуляции в меньшей степени коснулась Южного федерального округа<sup>3</sup>. Но уже сейчас большинство субъектов ЮФО входит в группу регионов с уровнем постарения населения выше общероссийского<sup>4</sup>. В долгосрочной перспективе российскую экономику ожидают новые риски: рост среднего возраста трудоспособного населения, увеличение бремени хронических неинфекционных заболеваний и, как следствие, увеличение рисков социальных и экономических потерь от временной нетрудоспособности [8, 9]. В этих условиях наличие объективной и полной информации о заболеваемости с временной утратой трудоспособности особенно актуально для органов управления в сфере охраны здоровья населения, специалистов по медицине труда и общественному здоровью.

**Цель исследования** — изучить динамику заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Южном федеральном округе.

### Материалы и методы

Объект исследования — единая межведомственная информационно-аналитическая система. Предмет исследования — показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающего населения субъектов РФ, входящих в состав Южного федерального округа (далее — ЮФО), за 2005–2019 гг. В качестве исходных данных использованы показатели «Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих», «Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих». Исследованию подлежали показатели субъектов РФ, включённых в состав ЮФО по состоянию на 01 января 2020 года. Проведено ранжирование субъектов РФ по уровню показателей. При проведении сравнительной оценки показателей 2005–2014 и 2015–2019 гг.

данные по г. Севастополь и Республике Крым не учитывались. Статистический анализ данных проводился с использованием программного продукта STATISTICA 10. Использованы методы описательной статистики. Поскольку некоторые переменные имеют ненормальное распределение (проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка  $W$ ) использованы непараметрические методы анализа. Непараметрическим аналогом  $t$ -критерия Стьюдента в случае сравнения двух независимых групп является критерий Манна-Уитни. Расчёт этого критерия проводился с применением опций «Непараметрические методы (критерий Манна-Уитни)». Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05 (статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ ).

### Результаты

Исследуемые показатели временной нетрудоспособности в целом по Российской Федерации в целом и по всем субъектам Южного федерального округа представлены в таблице табл. 1.

Самый высокий среднемноголетний уровень ЗВУТ по числу случаев ВН на 100 работающих за период 2005–2019 гг. выявлен в Республике Адыгея (73,0 случая). Самый низкий — в Ростовской области (48,3 случая).

В период с 2007 по 2018 г. (за исключением 2016 г.) Республика Адыгея входила в десятку субъектов РФ с самым высоким уровнем ЗВУТ по этому показателю. В 2010 г. в республике был зарегистрирован самый высокий уровень в стране (88,5 случая). В 2010 и 2012 гг. Астраханская область входила в число десяти субъектов с самым низким уровнем ЗВУТ по числу случаев ВН на 100 работающих. При этом, следует отметить аномальные колебания этого показателя в Астраханской области в период с 2009 по 2012 г. (2009 г. — 71,2 случая, 2010 г. — 41,6 случая, 2011 г. — 60,7 случая, 2012 г. — 45,2 случая). С 2017 г. Республика Крым и г. Севастополь, также, стабильно входят в первую десятку субъектов с самым низким уровнем по этому показателю.

Самый высокий среднемноголетний уровень ЗВУТ по числу дней ВН на 100 работающих за период 2005–2019 гг., также, выявлен в Республике Адыгея (940,0 дней). Самый низкий — в Ростовской области (611,4 дня).

Республика Адыгея в 2008–2013, 2015 и 2017 гг. входила в число десяти субъектов РФ с максимальным уровнем ЗВУТ по числу дней ВН на 100 работающих. В десятке субъектов с минимальным уровнем были представлены Ростовская область (2005, 2006, 2009, 2013 гг.), Астраханская область (2010, 2012, 2015 гг.), г. Севастополь (2017–2019 гг.), Республика Крым (2015–2019 гг.). И по этому показателю в период с 2009 по 2012 г. в Астраханской области зарегистрированы значительные колебания (2009 г. — 849,5 дня, 2010 г. — 513,1 дня, 2011 г. — 828,7 дня, 2012 г. — 547,9 дня).

1 Догле Н. В., Юркевич А. Я. *Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. Методы изучения*. М.: Медицина; 1984.

2 Кучеренко В. З., Манерова О. А., Краева Г. К. *Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Учебное пособие для практических занятий*. Москва; 2006.

3 Сухинин С. А. Демографический потенциал юга России: структура и трансформации. В сборнике: *Социально-экономические и демографические аспекты реализации национальных проектов в регионе. Сборник статей X Уральского демографического форума*. В 2-х томах. 2019:158-163.

4 Попова Л. А., Зорина Е. Н. Уровень и региональные особенности демографического старения России. В сборнике: *Россия: Тенденции и перспективы развития*. Ежегодник. 2019:598-602.

Таблица 1/ Table 1

**Количество случаев и дней временной нетрудоспособности на 100 сотрудников с 2005 по 2019 гг.**  
*Number of cases and days of temporary incapacity for work per 100 employees from 2005 to 2019*

	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019	СМУ*	Динамика**
<b>Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих</b> <i>Number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees</i>										
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	61,6	63,3	62,6	57,9	56,7	43,6	43,9	43	54,5	-30,2
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	77,9	82,9	90,2	82,9	74,1	60,1	62,4	52,2	73,0	-33,0
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	58	62,8	60,4	52,4	57,8	50,2	48,6	44,2	54,6	-23,8
Республика Крым <i>Republic of Crimea</i>	-	-	-	-	-	37,4	30,3	30,3	33,8	-
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	63,5	67,3	68,1	64,9	58	47,6	47,3	47,3	58,1	-25,5
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	63,7	67,4	71,2	60,7	51,1	36,4	41,1	37,9	52,1	-40,5
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	66,5	70,9	70,5	66,1	63,1	50,2	52,6	49,9	61,4	-25,0
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	52,8	57,9	53,7	53,3	47,6	41,4	40,9	38,7	48,3	-26,7
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	-	-	-	38,9	31,7	19,2	31,6	-
<b>Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих</b> <i>Number of days of temporary incapacity for work per 100 employees</i>										
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	810,8	820,3	809	795,6	720,3	592,9	583,8	579,2	717,0	-28,6
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	1007,7	1062,9	1133,8	1069,4	942,6	788,7	828,5	688,4	940,0	-31,7
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	737,8	728,3	752,9	730,5	701	664,9	662,6	605,1	699,4	-18,0
Республика Крым <i>Republic of Crimea</i>	-	-	-	-	-	485,7	363,2	372,2	411,5	-
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	775,5	801,6	779,5	745,7	664,1	573,8	570,4	570,2	685,9	-26,5
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	816,7	831,5	849,5	828,7	629,4	457,2	526	487,4	651,1	-40,3
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	916,7	890,2	906,9	926,7	773,1	668	700,9	681,6	804,7	-25,6
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	669,9	718	684,4	673,5	586,6	533,9	520,8	496,6	611,4	-25,9
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	-	-	-	600,3	459,7	283,7	467,1	-

\* среднееголетний уровень за 2005–2019 гг. / *Average annual level from 2005 to 2019*

\*\* снижение показателя 2019 г. по отношению к 2005 г. (в %) / *Reduction of the 2019 indicator in relation to 2005 (%)*

Во включённых в состав ЮФО в более поздний период Республике Крым и г. Севастополе уровень ЗВУТ и по числу случаев, и по числу дней временной нетрудоспособности на 100 работающих значительно ниже, чем в других субъектах округа.

Среднеголетний уровень ЗВУТ по числу случаев ВН по шкале Ноткина соответствует оценке «ниже среднего» в Республике Адыгея и Волгоградской области, оценке «низкий» — в Республике Калмыкия,

Краснодарском крае, Астраханской области, оценке «очень низкий» — в Республике Крым, г. Севастополе и Ростовской области.

Среднеголетний уровень ЗВУТ по числу дней ВН по шкале Ноткина соответствует оценке «средний» в Республике Адыгея и Волгоградской области, оценке «ниже среднего» в Республике Калмыкия, Краснодарском крае, Астраханской и Ростовской областях, оценке «очень низкий» в Республике Крым и г. Севастополе.

Таблица 2/ Table 2

Оценка уровня заболеваемости по шкале Ноткина в 2005 и 2019 гг.  
 Morbidity rate evaluation on the Notkin scale in 2005 and 2019

Субъект Entity	2005 г. 2005	2019 г. 2019
Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих Number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees		
Российская Федерация Russian Federation	Ниже среднего Below average	Очень низкий Ultra low
Республика Адыгея Republic of Adygeya	Средний Average	Низкий Low
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	Низкий Low	Очень низкий Ultra low
Республика Крым Republic of Crimea	-	Очень низкий Ultra low
Краснодарский край Krasnodar Krai	Ниже среднего Below average	Очень низкий Ultra low
Астраханская область Astrakhan Region	Ниже среднего Below average	Очень низкий Ultra low
Волгоградская область Volgograd Region	Ниже среднего Below average	Очень низкий Ultra low
Ростовская область Rostov Region	Низкий Low	Очень низкий Ultra low
г. Севастополь Sevastopol	-	Очень низкий Ultra low
Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих Number of days of temporary incapacity for work per 100 employees		
Российская Федерация Russian Federation	Средний Average	Низкий Low
Республика Адыгея Republic of Adygeya	Выше среднего Above average	Ниже среднего Below average
Республика Калмыкия Republic of Kalmykia	Ниже среднего Below average	Ниже среднего Below average
Республика Крым Republic of Crimea	-	Очень низкий Ultra low
Краснодарский край Krasnodar Krai	Ниже среднего Below average	Низкий Low
Астраханская область Astrakhan Region	Средний Average	Очень низкий Ultra low
Волгоградская область Volgograd Region	Средний average	Очень низкий Ultra low
Ростовская область Rostov Region	Ниже среднего Below average	Очень низкий Ultra low
г. Севастополь Sevastopol	-	Очень низкий Ultra low

Практически во всех субъектах ЮФО за исследуемый период наблюдается позитивная динамика оценки уровня заболеваемости по Ноткину (табл. 2). Только в Республике Калмыкия оценка уровня ЗВУТ по числу дней ВН на 100 работающих осталась прежней при снижении показателя на 18,0%.

Во всех субъектах Южного федерального округа в 2019 г. отмечается существенное снижение снизилось число случаев и дней ВН на 100 работающих относительно 2005 г. Самое значительное снижение показателей отмечается в Астраханской области (на 40,5% по числу случаев и на 40,3% по числу дней). Наименьшее снижение

показателей в Республике Калмыкия (на 23,8% по числу случаев и на 18,0% по числу дней).

Динамика показателей ЗВУТ в субъектах ЮФО в период с 2005 по 2019 г. представлена на рисунках рис. 1 и 2 (без учёта Республики Крым и г. Севастополь).

Авторами дополнительно исследована динамика показателей ЗВУТ в трёх отдельно взятых временных периодах — (2005–2014, 2014–2015, 2015–2019 гг.).

Выбор представленных временных периодов обусловлен введением в действие с 2015 г. нового приказа Федеральной службы государственной статистики от 25 декабря 2014 г. N № 723 «Об утверждении статистического

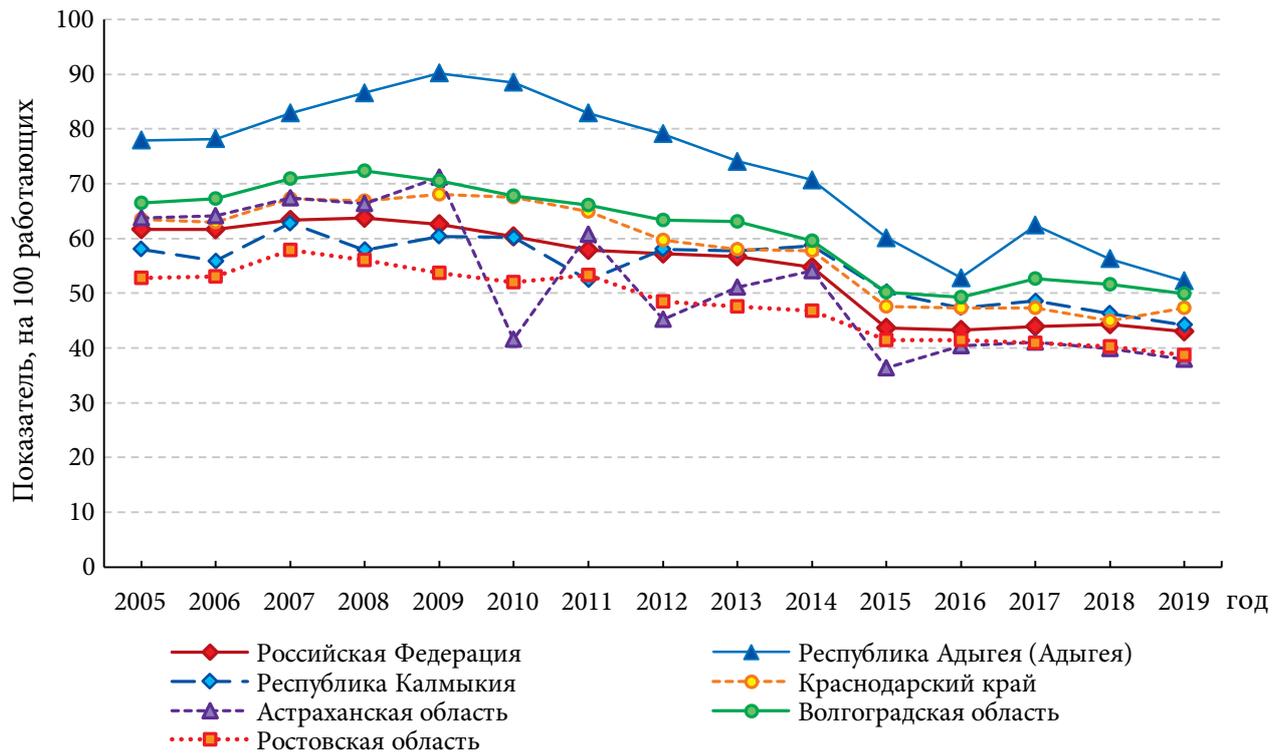


Рисунок 1. Число случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих в Российской Федерации и субъектах Южного федерального округа

Figure 1. The number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees in the Russian Federation and the constituent entities of the Southern Federal District

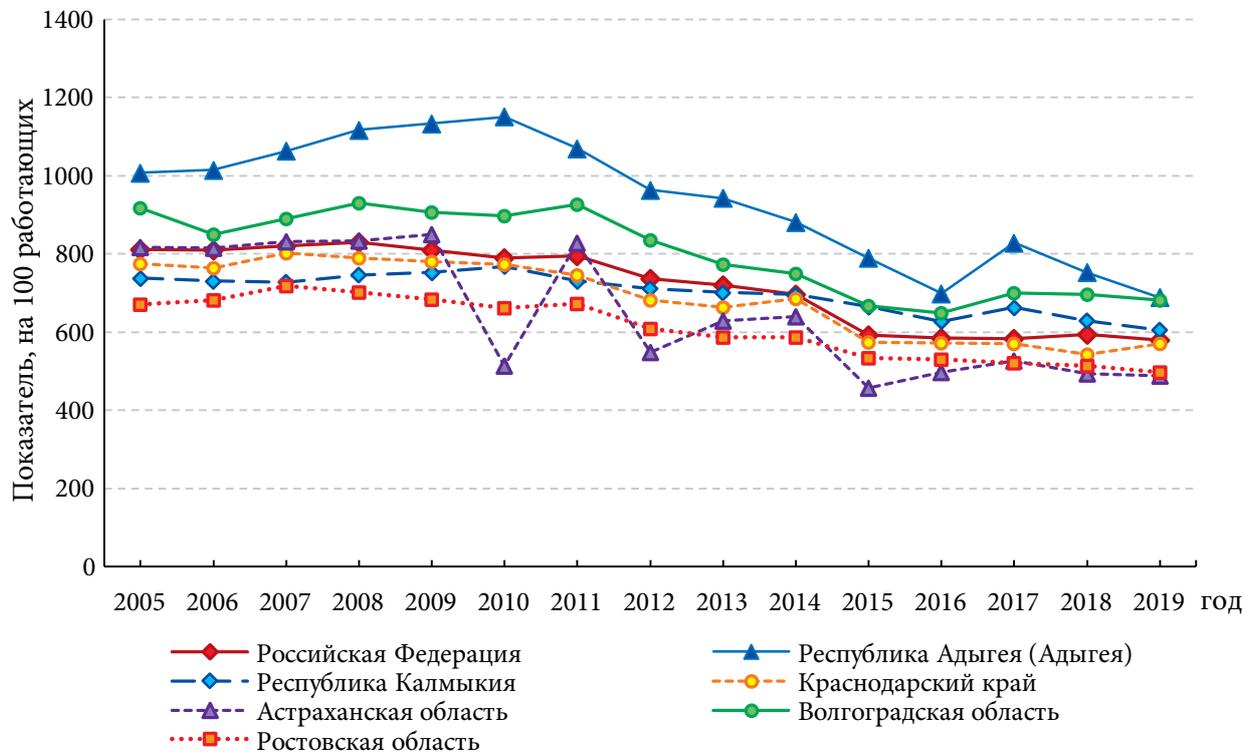


Рисунок 2. Число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих в Российской Федерации и субъектах Южного федерального округа

Figure 2. The number of days of temporary incapacity for work per 100 employees in the Russian Federation and the constituent entities of the Southern Federal District

Таблица 3/ Table 3

**Динамика показателей ЗВУТ (%)**  
*Dynamics of morbidity rates with temporary incapacity for work (%)*

Субъект	2005–2014 гг.	2014–2015 гг.	2015–2019 гг.
<i>Динамика по числу случаев временной нетрудоспособности на 100 работающих</i> <i>Dynamics in the number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees</i>			
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	-11,0	-20,4	-1,4
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	-9,2	-15,0	-13,1
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	1,2	-14,5	-12,0
Республика Крым <i>Republic of Crimea</i>	-	-	-19,0
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	-9,0	-17,6	-0,6
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	-15,1	-32,7	4,1
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	-10,4	-15,8	-0,6
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	-11,4	-11,5	-6,5
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	-50,6
<i>Динамика по числу дней временной нетрудоспособности на 100 работающих</i> <i>Dynamics by the number of days of temporary incapacity for work per 100 employees</i>			
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	-14,0	-14,9	-2,3
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	-12,5	-10,5	-12,7
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	-5,7	-4,4	-9,0
Республика Крым <i>Republic of Crimea</i>	-	-	-23,4
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	-11,7	-16,2	-0,6
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	-21,6	-28,6	6,6
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	-18,3	-10,8	2,0
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	-12,5	-9,0	-7,0
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	-52,7

инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».

Динамика показателей ЗВУТ по указанным выше периодам представлена в таблице табл. 3.

В период 2014–2015 гг. произошло самое существенное снижение показателей ЗВУТ, как по числу случаев, так и по числу дней временной нетрудоспособности

на 100 работающих и в целом по Российской Федерации в целом, и по всем субъектам ЮФО по отдельности. Снижение показателей в этот период значительно превысило среднегодовой темп снижения предыдущего десятилетия. Во всех субъектах округа число случаев ВН снизилось больше, чем за период 2005–2014 гг. По числу дней ВН снижение показателя в 2014–2015 гг. пре-

Таблица 4/ Table 4

**Среднегодовое показатели ЗВУТ субъектов ЮФО**

*Average long-term morbidity rates with temporary incapacity for work of the constituent entities of the Southern Federal District*

Субъект Constituent entity	2005–2014 гг.		2015–2019 гг.		p-значение
	СМУ* AAI*	М±σ **	СМУ* AAI*	М±σ **	
Число случаев ВН на 100 работающих <i>Number of cases of temporary incapacity for work per 100 employees</i>					
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	60,0	60,95±3,12	43,6	43,6±0,51	0,0022
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	81,1	81,0±6,27	56,8	56,3±4,46	0,0022
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	58,2	58,0±2,78	47,3	47,3±2,28	0,0022
Республика Крым <i>Republic of Crime</i>	-	-	33,8	30,3±5,78	-
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	63,7	64,2±3,98	46,9	47,3±1,11	0,0021
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	58,5	62,2±10,01	39,1	39,9±1,94	0,0022
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	66,8	66,9±3,95	50,7	50,2±1,35	0,0022
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	52,2	52,95±3,58	40,5	40,9±1,13	0,0022
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	31,6	31,7±7,60	-
Число дней ВН на 100 работающих <i>Number of days of temporary incapacity for work per 100 employees</i>					
Российская Федерация <i>Russian Federation</i>	782,0	802,3±46,45	587,0	584,4±6,53	0,0022
Республика Адыгея <i>Republic of Adygeya</i>	1034,4	1038,75±88,25	751,4	752,8±59,36	0,0022
Республика Калмыкия <i>Republic of Kalmykia</i>	730,2	730,35±22,87	637,9	629,5±25,48	0,0022
Республика Крым <i>Republic of Crime</i>	-	-	411,5	372,2±66,41	-
Краснодарский край <i>Krasnodar Krai</i>	746,1	768,9±50,19	565,6	570,4±13,23	0,0022
Астраханская область <i>Astrakhan Region</i>	730,5	815,5±132,52	492,4	494,2±24,58	0,0033
Волгоградская область <i>Volgograd Region</i>	867,5	893,4±64,35	679,1	681,6±21,79	0,0022
Ростовская область <i>Rostov Region</i>	657,5	671,7±47,04	519,2	520,8±14,78	0,0022
г. Севастополь <i>Sevastopol</i>	-	-	467,1	459,7±125,36	-

\* СМУ (среднегодовое значение) / \*AAI (average annual level)

\*\* М±σ (медиана ± стандартное отклонение) / (Median value ± standard deviation)

высило снижение 2005–2014 гг. в Краснодарском крае и Астраханской области.

В последующие годы в округе отмечаются разнонаправленные тенденции в показателях заболеваемости с временной утратой трудоспособности. В 2015–2019 гг. выросли показатели ЗВУТ по числу случаев ВН на 100 работающих в Астраханской области, по числу дней ВН в Волгоградской и Астраханской областях. Практически без изменений сохраняются показатели в Краснодарском крае (и по числу случаев, и по числу дней ВН), Волгоградской области (по числу случаев ВН). Значительно снизились показатели в Республике Крым и г. Севастополе. В остальных субъектах округа выявлена умеренная по сравнению с периодом 2014–2015 гг. тенденция к снижению.

Проведена сравнительная оценка среднемноголетних и медианных показателей ЗВУТ за 2005–2014 гг. и 2005–2019 гг. Сравнение проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (табл. 4.)

Во всех субъектах ЮФО среднемноголетние и медианные показатели ЗВУТ по числу случаев и дней ВН в период 2005–2014 гг. превышают аналогичные показатели 2015–2019 гг. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Высокие значения  $\sigma$  в Республике Крым и г. Севастополе обусловлены высокими темпами снижения показателей (табл. 1.).

### Обсуждение

Исследованные статистические показатели временной нетрудоспособности демонстрируют уверенную позитивную динамику заболеваемости работающего населения во всех субъектах Южного федерального округа. В период 2014–2015 гг. произошло самое значительное снижение показателей ВН во всех субъектах округа. Во всех исследуемых субъектах округа показатели синхронно снизились больше, чем в предыдущие 10 лет. В Астраханской области число случаев ВН на 100 работающих снизилось сразу почти на треть (32,7%).

В большинстве субъектов округа оценка уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности в 2019 г. соответствует оценке «низкий» и «очень низкий» по шкале Ноткина. Исключение составляют Республика Адыгея и Республика Калмыкия, где уровень ЗВУТ по числу дней ВН на 100 работающих соответствует оценке «ниже среднего». Самые низкие показатели ЗВУТ в Республике Крым и г. Севастополе.

Однако, значительное улучшение показателей ВН в округе зачастую не коррелирует с оценками здоровья населения отдельными авторами, в первую очередь, в отношении Республики Крым и г. Севастополя<sup>5, 6, 7</sup> [7, 10].

С 2015 г. вступил в действие новый порядок федерального статистического наблюдения за заболеваемостью

с временной утратой трудоспособности, утвержденный приказом Федеральной службы государственной статистики (далее — Росстат) от 25 декабря 2014 г. № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» (далее — приказ Росстата № 723).

Приказ Росстата № 723 предписывает необходимость предоставления отчетности по форме федерального статистического наблюдения 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (далее — форма 16-ВН) медицинским организациям, входящим в номенклатуру медицинских организаций в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 6 августа 2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций». Таким образом, в сводная форма 16-ВН по субъекту Российской Федерации формируется в основном либо только за счет сведений, предоставляемых медицинскими организациями, подведомственными органу управления в сфере охраны здоровья региона<sup>8</sup>.

Фактически, в настоящее время нам следует рассматривать официальные статистические показатели ВН, как показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности по данным муниципальных и государственных медицинских организаций, подведомственных органам управления в сфере охраны здоровья населения субъектов РФ. И именно в этом контексте целесообразно осуществлять сравнительные оценки уровня и динамики ЗВУТ по субъектам РФ.

Территориальными фондами обязательного медицинского страхования ЮФО в реестры медицинских организаций (далее — МО), осуществляющих деятельность в сфере ОМС, на 27.04.2021 г. включено 973 юридических и физических лица, участвующих в реализации территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Из них 390 МО (или 40,1%) не являются подведомственными региональным органам управления здравоохранения, такими как: федеральные учреждения здравоохранения, федеральные учреждения высшего профессионального образования и науки, ведомственные МО (Минобороны РФ, МВД РФ, Федеральной таможенной службы, ФМБА, ОАО РЖД, медико-санитарные части и поликлиники промышленных предприятий, МО частной формы собственности, индивидуальные предприниматели)

Выборочная проверка на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения показала, что значительное количество из этих МО имеет лицензию на экспертизу временной нетрудоспособности.

Таким образом, следует констатировать, что данные федерального статистического наблюдения не являются генеральной совокупностью случаев и дней временной нетрудоспособности.

5 Сухинин С. А. Региональные особенности здоровья населения Ростовской области. В сборнике: *Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие. IV международная научная конференция, посвящённая 100-летию ЮФУ*. 2015:173–183.

6 Логунова Н. А., Семенова А. Ю. *Здоровье населения как приоритет и детерминанта устойчивого развития социо-эколого-экономической системы (на примере Республики Крым)*. Симферополь; 2019.

7 Доклад о состоянии и охране окружающей среды на территории Республики Крым в 2019 году. Симферополь; 2020.

8 Шагин А. С., Газимова В. Г. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности в Российской Федерации. Вопросы учета и оценки. В сборнике: *Актуальные вопросы производственной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции*. 2020:57–61.

### Заключение

Здоровье работающего населения имеет стратегически важное значение для обеспечения экономической безопасности государства.

Наличие полной и достоверной информации о заболеваемости с временной утратой трудоспособности необходимо органам управления в сфере здравоохранения и фондам обязательного медицинского для долгосрочного планирования мер по обеспечению работающих

граждан страны адекватными объемами медицинской помощи и ресурсами, соответствующими реальным потребностям этой категории населения.

Необходимо внесение изменений в приказ Росстата № 723: отчетность по форме 16-ВН в органы управления субъектов РФ должны представлять все физические и юридические лица, осуществляющие медицинскую деятельность по экспертизе временной нетрудоспособности в соответствующем регионе

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ноткин Е. Л. Об углубленном анализе данных заболеваемости с временной утратой трудоспособности. *Гигиена и санитария*. 1979;(5):40-46.
2. Леонов С. А., Сон И. М., Моравская С. В. Динамика заболеваемости с временной утратой трудоспособности в Российской Федерации в 2007-2011 годах. *Менеджер здравоохранения*. 2013;(8):6-14. eLIBRARY ID: 20277525
3. Сиротко М. Л., Суслин С. А., Тарасова Т. Н. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности в составе национального профиля по охране здоровья работающих. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):754-754. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-754-755
4. Ревич Б. А., Харьковская Т. Л. Чем болеют и от чего гибнут россияне трудоспособного возраста. *Демоскоп Weekly*. 2016;(691-692):1-20. eLIBRARY ID: 27165967
5. Щепин В. О. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности населения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012;(4):6-9. eLIBRARY ID: 20285494
6. Лебедева-Несевря Н. А., Голева О. И., Маркова Ю. С. Экономическая оценка потерь, связанных с заболеваемостью работающего населения (на примере территорий с различным уровнем модернизации). *Бюллетень науки и практики*. 2018;4(11):448-466. DOI: 10.5281/zenodo.1488418
7. Плугарь Е. В., Растрюгина О. В. Оценка здоровья населения трудоспособного населения в Республике Крым: социально-экономический аспект. *Геополитика и экогеодинамика регионов*. 2019;5(2):214-224. eLIBRARY ID: 38253856
8. Аганбегян А. Г. Демографическая драма на пути перспективного развития России. *Народонаселение*. 2017;20(3):4-3. eLIBRARY ID: 30742540
9. Бантьева М. Н., Прилипко Н. С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2013;4(32):7. eLIBRARY ID: 20278563
10. Гармашова Е. П., Порицкая Ю. О. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения города Севастополя. *Дневник науки*. 2020;11(47):18. eLIBRARY ID: 44400954

### REFERENCES

1. Notkin E. L. On the fundamental analysis of morbidity data with temporary incapacity for work. *Hygiene and sanitation*. 1979;(5):40-46. (In Russ.).
2. Leonov S. A., Son I. M., Moravskaya S. V. Dynamics of morbidity with a temporary disability in Russian Federation in the period of 2007-2011 years. *Manager zdravooohranenia*. 2013;(8):6-14. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20277525
3. Sirotko M. L., Suslin S. A., Tarasova T. N. Morbidity with temporary disability as an integral part of the national profile on workers' health. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):754-754. (In Russ.) DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-754-755
4. Revich B. A., Kharkova T. L. What do Russians of working age suffer and die from? *Demoscope Weekly*. 2016;(691-692):1-20. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27165967
5. Schepin V. O. The morbidity of population temporary disability in the Russian Federation. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2012;(4):6-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20285494
6. Lebedeva-Nesevria N., Goleva O., Markova J. Economic evaluation of health losses from working population (on the examples of the territories with the different level of modernization). *Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(11):448-466. (In Russ.). DOI: 10.5281/zenodo.1488418
7. Plugar E., Rastrigina O. Assessment of the working age population health in the Republic of Crimea: socio-economic aspect. *Geopolitics and Ecogeodynamics of regions*. 2019;5(2):214-224. (In Russ.). eLIBRARY ID: 38253856
8. Aganbegyan A. G. Demographic drama on the path of perspective development of Russia. *Population*. 2017;20(3):4-3. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30742540
9. Bantyeva M., Prilipko N. Age aspects of the disease incidence rate of adult population. *Social aspects of population health*. 2013;4(32):7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20278563
10. Garmashova E. P., Poritskaya YU. O. Factors affecting the health of the population of the city of Sevastopol. *Dnevnik Nauki*. 2020;11(47):18. (In Russ.). eLIBRARY ID:44400954

#### Информация об авторах

**Шастин Александр Сергеевич** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела организации медицины труда, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия, shastin@ymrc.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8363-5498>

**Цепилова Татьяна Михайловна** — научный сотрудник лаборатории социально-гигиенического мониторинга и управления риском, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия, zaikinatm@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1678-3180>

**Газимова Венера Габдрахмановна** — к. м. н., заведующий отделом организации медицины труда, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия, venera@ymrc.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3591-3726>

**Малых Ольга Леонидовна** — к. м. н., начальник отдела социально-гигиенического мониторинга и планирования деятельности Управления организации контрольно-надзорной деятельности и оказания государственных услуг, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, malyh\_ol@rospotrebnadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>

**Гагарина Марина Сергеевна** — врач-эпидемиолог отделения планирования и внедрения НИР, Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Екатеринбург, Россия, gagarina@ymrc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5518-2206>

#### Вклад авторов

Шастин А. С. — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по статье, написание текста рукописи;

Цепилова Т. М. — анализ и статистическая обработка данных;

Газимова В. Г. — анализ данных, написание текста рукописи;

Малых О. Л. — написание текста рукописи;

Гагарина М. С. — написание рукописи, редакционная корректура

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Aleksandr S. Shastin**, Cand. Sci. (Med.), researcher at the Laboratory for Social and Hygienic Monitoring and Risk Management, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia, shastin@ymrc.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8363-5498>

**Tatyana M. Tsepilova**, researcher at the Laboratory for Social and Hygienic Monitoring and Risk Management, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia, zaikinatm@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1678-3180>

**Venera G. Gazimova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Occupational Medicine Management, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia, venera@ymrc.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3591-3726>

**Olga L. Malykh**, Cand. Sci., Head of the Department of Social and Hygienic Monitoring and Planning of Activities of the Department of Organization of Control and Supervisory Activities and Provision of Public Services, Federal Service for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia, malyh\_ol@rospotrebnadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>

**Marina S. Gagarina**, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia, gagarina@ymrc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5518-2206>

#### Authors's contribution

Shastin A. S. — research design development, data collection and analysis, review of publications on the article, writing of the article;

Tsepilova T. M. — data analysis and statistical processing;

Gazimova V. G. — data analysis, writing of the article;

Malykh O. L. — writing of the article;

Gagarina M. S. — writing of the article; editing

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 10.08.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 01.10.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 12.10.2021*

Обзор  
УДК 616.383.4  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-101-107>

## Судебно-медицинская оценка изолированной травмы брыжейки тонкой кишки и ее сосудов (обзор литературы, дополненный случаем из экспертной практики)

В. Н. Макарова, И. И. Кузнецов, С. С. Бачурин, И. А. Коломоец

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Станислав Сергеевич Бачурин, [bachurin\\_ss@rostgmu.ru](mailto:bachurin_ss@rostgmu.ru)

**Резюме.** В работе обобщены сведения современной научной литературы, посвящённые редким в экспертной практике вопросам морфо- и механогенеза изолированной травмы брыжейки. Проанализированы, помимо классических судебно-медицинских работ, публикации за 2000–2020 гг., посвящённые повреждениям органов живота. В поисковых системах PUBMED и eLibrary.ru производился отбор источников по ключевым словам «разрыв корня брыжейки тонкой кишки», «диагностика», «судебно-медицинская оценка». Результаты анализа литературы были использованы в изучении материалов повторной судебно-медицинской экспертизы случая быстро наступившей смерти (1,5 часа) вследствие травматического разрыва брыжейки тонкой кишки и её крупных сосудов. Совмещенный анализ экспертного случая и специальной научной литературы позволяет сформулировать следующие выводы: 1. Судебно-медицинский эксперт обязан ориентироваться в вопросах нормальной анатомии расположения непарных сосудов брюшного отдела аорты и сопровождающих их вен, знать об их переменных топографо-анатомических особенностях. 2. Угрожающие жизни кровотечения из повреждённого сосуда брыжейки тонкой кишки возникают в широком временном интервале после причинения механического повреждения. 3. Развитие угрожающего для жизни внутрибрюшного кровотечения обусловлено объёмом повреждения, скоростью истечения крови из повреждённого сосуда. 4. Тщательное исследование области разрыва сосуда брыжейки, состояния тканей в окружности разрыва позволяют установить механизм травмы. 5. Незнание механизма травмы, особенности образования повреждений — причина экспертных ошибок и научно необоснованных выводов. 6. Отсутствует справочный материал о скорости истечения крови из повреждённого крупного сосуда.

**Ключевые слова:** брыжейка, закрытая травма живота, судебно-медицинская экспертиза

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Макарова В. Н., Кузнецов И. И., Бачурин С. С., Коломоец И. А. Судебно-медицинская оценка изолированной травмы брыжейки тонкой кишки и ее сосудов (обзор литературы, дополненный случаем из экспертной практики). *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(4):101-107. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-101-107

## Forensic medical evaluation of an isolated injury of the small bowel mesentery and its vessels (literature review extended with expert case report)

V. N. Makarova, I. I. Kuznetsov, S. S. Bachurin, I. A. Kolomoets

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Stanislav S. Bachurin, [bachurin\\_ss@rostgmu.ru](mailto:bachurin_ss@rostgmu.ru)

**Abstract.** This work summarizes information from the modern scientific literature devoted to the issues of morphology and mechanisms of an isolated mesenteric injury, which is rare in expert practice. Apart from classic forensic medical papers, publications over 2000 – 2020, devoted to abdominal organ injuries, were analyzed. In the search engines PUBMED and eLibrary.ru, a selection of sources was made according to the keywords: “rupture of the mesenteric root of the small intestine,” “diagnostics,” “forensic medical evaluation.” The results of the literature analysis were used in the study of the repeated forensic medical examination materials of a case of rapid death (in 1.5 hours) due to a traumatic rupture of the mesentery of the small bowel and its large vessels. The combined analysis of the expert case report and special scientific literature allows us to devise the following conclusions: 1. A forensic expert must have expert knowledge in the normal anatomy of the abdominal aorta’s unpaired vessels and their accompanying veins location and know about their variable topographic and anatomical features. 2. Life-threatening bleeding from the damaged vessel of the mesentery of the small bowel occurs in a wide time interval after the mechanical damage. 3. The development of life-threatening intra-abdominal bleeding is due to the scope of damage and the rate of blood flow from the damaged vessel. 4. Thorough examination of the area of rupture of the mesenteric vessel and the state of the tissues in the circumference of the rupture allow to establish the mechanism of injury. 5. Ignorance of the mechanism of injury and specifics of the formation of injuries is the cause of expert errors and scientifically unfounded conclusions. 6. There is no reference material on the rate of blood flow from a damaged large vessel.

© Макарова В. Н., Кузнецов И. И., Бачурин С. С., Коломоец И. А., 2021

**Keywords:** mesentery, closed abdominal trauma, forensic medical examination

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Makarova V. N., Kuznetsov I. I., Bachurin S. S., Kolomoets I. A. Forensic medical evaluation of an isolated injury of the small bowel mesentery and its vessels (literature review extended with expert case report). *Medical Herald of the South of Russia*. 2021; 12(4):101-107. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-101-107

### Введение

После социально значимых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и онкопатология, смертность от механических повреждений занимает третье место. С юридической точки зрения, механические повреждения могут быть получены в результате как несчастных случаев, так и преднамеренных действий. Независимо от рода насильственной смерти только в компетенции судебно-медицинского эксперта решить вопросы о механизме образования повреждений, наличия причинной связи между выявленными повреждениями и наступившей смертью, определить коморбидное состояние, на фоне которого были причинены данные повреждения.

Изолированные повреждения брыжейки тонкой кишки и ее сосудов (ИПБиС) — далеко не самый распространенный вариант механической травмы. Данные литературы [1] и собственный опыт свидетельствуют о крайне низкой частоте встречаемости таких повреждений. Поэтому ИПБиС вызывает трудности как в клинической практике в отношении своевременного распознавания, так и у судебно-медицинского эксперта при решении традиционных вопросов следствия (механизма и давности причинения повреждения). Формирование ошибочного судебно-медицинского суждения о механизме ИПБиС может быть обусловлено редкой встречаемостью данной патологии в практике эксперта и недостаточной освещенностью в научной литературе.

Изучению морфо- и механогенеза закрытой тупой травмы живота посвящены исследования судебно-медицинских экспертов А. А. Солохина, А. А. Карандашева, С. В. Савченко, Ю. А. Солохина, [2–4]. Конкретно повреждениям пищеварительного тракта посвящен ряд работ [5–8]. Имеются работы с применением математического аппарата в экспертной оценке повреждений органов живота<sup>1</sup> [9].

Тем не менее, работ, посвященных вопросам экспертной оценки изолированной травмы брыжейки и ее сосудов, посвящены единичные, в методологическом отношении разрозненные работы [5].

Поэтому, целью настоящей публикации стало обобщение сведений из современной отечественной и зарубежной литературы, посвященных вопросам морфо- и механогенеза изолированной травмы брыжейки, а также экспертной оценке выявленных повреждений.

### Материалы и методы

Помимо классических судебно-медицинских работ, посвященных повреждениям органов живота, по ключевым словам «разрыв корня брыжейки», «диагностика», «судебно-медицинская оценка» в поисковой системе PUBMED и eLibrary.ru были отобраны статьи за последние два десятилетия (с 2000 по 2020 гг.).

<sup>1</sup> Кимбар В. И. *Механогенез и морфология закрытых повреждений печени тупыми твердыми предметами (математическая оценка)*. Дисс. на соискание уч. степени кандидата мед. наук. Москва, 2006.

Анализу подвергались публикации, материал которых содержал информацию по следующим темам:

- эпидемиология изолированной травмы брыжейки тонкой кишки и ее сосудов,
- половозрастная характеристика потерпевших,
- сведения о нормальной анатомии брыжейки тонкой кишки,
- механизм образования изолированных повреждений брыжейки тонкой кишки,
- особенности разрыва сосудов брыжейки тонкой кишки при аномалии (патологии) сосудов (наличия коморбидных состояний),
- клиническая, инструментальная и судебно-медицинская (секционная) диагностики изолированных повреждений брыжейки тонкой кишки, особенности разрывов артерий и вен брыжейки тонкой кишки.

Дополнительно был проанализирован один экспертный случай из нашей практики проведенной повторной судебно-медицинской экспертизы.

### Экспертный случай

По обстоятельствам дела во время празднования нового года произошел конфликт между двумя молодыми мужчинами (возраст — до 40 лет). Место происшествия — двор частного домовладения. Мужчины наносили обоюдные удары по голове, туловищу и конечностям руками и ногами. После схождения в клинч оба мужчины упали, причём потерпевший упал на спину, а нападавший оказался сверху. Уже борющихся лежа на грунте мужчин разняли. Продолжительность драки — не более 1–2 минут. После драки потерпевший самостоятельно вошел в помещение, прошёл в ванную комнату, успел умыться. Почувствовал слабость, присел на пол, потерял сознание. Была вызвана карета скорой медицинской помощи. По дороге в лечебное учреждение потерпевший скончался. По материалам дела временной промежуток от начала драки до констатации смерти составил примерно 1,5 часа. При производстве первичной судебно-медицинской экспертизы было установлено наличие ссадин на лице и конечностях, кровоподтёк спины в проекции IX–X левых рёбер по левой лопаточной линии, закрытая травма живота, разрыв корня брыжейки тонкой кишки, гемоперитонеум (2000 мл). Врачом скорой помощи закрытая травма живота прижизненно распознана не была ввиду тяжести состояния потерпевшего. В протоколе заключения эксперта не указано, какой конкретно сосуд или сосуды брыжейки тонкой кишки были повреждены. В рамках выполнения первичной судебно-медицинской экспертизы трупа был выполнен рутинный комплекс лабораторных исследований (судебно-химическое исследование, судебно-гистологическое). Из сопутствующей патологии посмертно установлен хронический вирусный гепатит. Варикозное расширение вен пищевода как признак портальной гипертензии отсутствовало. Судебно-медицинским экспертом в отношении механизма закрытой травмы живота, стоящей в прямой причинной связи с наступившей

смертью, был сделан выводом о том, что точка приложения силы на туловище локализовалась на спине в проекции IX–X левых ребер, где был расположен кровоподтек. Стороной обвинения такой механизм травмы был расценен как умышленное причинение тяжких повреждений. В то же время сторона защиты усомнилась в достоверности сделанных выводов о механизме закрытой тупой травмы живота, что послужило поводом для назначения повторной судебно-медицинской экспертизы.

### Обсуждение

#### 1. Эпидемиология травм живота и брыжейки тонкой кишки

По результатам английских исследователей, структура механической закрытой травмы живота (ЗТЖ) представлена следующим образом: 6,4% — повреждение брыжейки или полого органа, 6% — повреждение органов гепатобилиарной системы, 5,4% — повреждение селезёнки, 1,7% — повреждение сосудов [10]. По данным других исследователей частота повреждения брыжейки тонкой кишки и кишечника составляет порядка 1–5% [11]. Немалое значение придается общему сотрясению тела [6,7]. По данным А. А. Матышева [7] повреждение брыжейки от удара установлено им в 26% анализируемых случаев ДТП, от сдавления при переезде — в 27%. Не редкость — разрыв брыжейки и при падениях с большой высоты [7].

В случае изолированной травмы брыжейки повреждения крупных сосудов встречаются с частотой не более 0,2% [12].

Больше половины (51,2%) пострадавших с ЗТЖ — это пострадавшие, получившие травму в условиях ДТП (40% — женщины, 60% — мужчины). Падение с высоты больше двух метров — 20,5%, иные падения — 11,6%, неустановленный механизм — 11,6% [11].

Описан редкий случай ИПБиС от многократных ударных воздействий твердого тупого предмета с ограниченной поверхностью у мальчика в возрасте 2,5 лет с развившимся внутрибрюшным кровотечением [12]. Однако в нашем рассматриваемом случае повреждения наносились взрослому, физически крепкому мужчине.

Смертность при изолированной травме внутренних органов живота и забрюшинного пространства составляет 6,1%. С клинической точки зрения наиболее полно изучено течение забрюшинных гематом, встречающиеся с частотой от 7% до 70% [13–15].

Неудивительно, что частота изолированного повреждения внутреннего органа брюшной полости подвержена значительным колебаниям, что обусловлено анатомическим строением и топографо-анатомическим расположением в брюшной полости.

#### 2. Особенности механизма формирования травмы брыжейки тонкой кишки и её диагностики

В специальной медицинской литературе (в том числе судебно-медицинской) подробно изучены вопросы механизма и клинического течения травмы живота, повреждения органов брюшной полости (печени, селезёнки, органов забрюшинного пространства, таких как почки, поджелудочная железа) [3, 16–19].

По механизму причинения изолированной травмы брыжейки тонкой кишки с разрывом её сосудов выделяют

следующие механизмы: сдавление либо удар тупым предметом. Как правило, ИПБиС встречаются при транспортной травме — при травме внутри салона автомобиля в случае удара о рулевое колесо либо за счёт прижатия ремня безопасности. ИПБиС возможны при авиационной травме, при падении с большой высоты [11].

Однако прижизненная диагностика поврежденной брыжейки тонкой кишки или полого органа по-прежнему остается трудной задачей [11], что объясняется быстрым развитием угрожающего для жизни состояния и отсутствием специфических клинических признаков.

Коварство данного вида травмы связано с тем, что первоначально симптомы могут отсутствовать либо они будут неспецифичными. Как результат скудной клинической картины — высокая смертность из-за несвоевременного распознавания патологии. Прижизненная диагностика основана на инструментальных методах исследования. Современные способы инструментальной диагностики включают диагностический лапароцентез с поиском источника внутреннего кровотечения, УЗИ органов живота и забрюшинного пространства с поиском свободной жидкости в брюшной полости, проведение компьютерно-томографического исследования [11,21]. Чувствительность лапароцентеза с поиском крови в брюшной полости составляет 90%, УЗИ — 86% [22]. Чувствительность КТ при травме брыжейки и полого органа, требующей оперативного вмешательства, колеблется от 53 до 92% [11].

Стоит отметить, что в клинической практике большинство отсроченных лапаротомий было обусловлено именно повреждением брыжейки тонкой кишки или полого органа [11].

#### 3. Ключевые проблемы анатомии сосудов брыжейки тонкой кишки и их роль в решении судебно-медицинских вопросов.

Анализируемый случай показывает, что изолированная травма брыжейки тонкой кишки и её сосуда — редкая патология. При этом травма сосуда брыжейки всегда вторична по отношению к закрытой тупой травме живота, в данном конкретном случае к разрыву брыжейки. Разрыв крупного сосуда всегда имеет высокий риск летального исхода. Редкая встречаемость обозначенной патологии соответственно обусловила и скудное количество научных публикаций. Этой патологии уделяют внимание незначительное количество авторов [6,7,19].

Бесспорно, что ведущим фактором в развитии смертельных осложнений при разрыве брыжейки с повреждением сосудов, находящихся в ней, является обильная и массивная кровопотеря. С академической точки зрения, а может, и для нужд практической клинической (хирургической) медицины важно знать какие конкретно сосуды и с какой частотой подвержены разрыву при механической травме. Данный вопрос предполагает поиск источника кровотечения и исследования морфологии разрыва сосуда как на макро-, так и на микроскопическом уровне.

В судебно-медицинской практике технически выявить поврежденный сосуд или сосуды брыжейки не представляет какого-либо труда. Посмертное ангиографическое исследование позволяет объективно визуализировать разорванный сосуд или сосуды [23]. Тем не менее, согласно нашему опыту, почти невозможно встретить такие

экспертные заключения. Гистологическое исследование брыжейки тонкой кишки с повреждёнными сосудами, помимо традиционного поиска признаков кровоизлияний, клеточной реакции, степени выраженности воспалительного процесса, в академическом плане интересно ещё и выявлением хронически протекавших патологических процессов, к примеру, той же портальной гипертензии. Стоит отметить, что данному вопросу посвящены единичные публикации среди судебно-медицинских экспертов [24–26].

М. А. Сапожникова в своей монографии «Морфология закрытой травмы груди и живота» [16] не без основания ссылается на то, что вены повреждаются чаще артерий ввиду анатомических особенностей строения сосудистой стенки. Тем не менее, интересны количественные результаты Juan A. Asensio et al. [1]. Авторы проанализировали случаи закрытой травмы живота с изолированными повреждениями брыжейки и ее сосудов за пятилетний период и установили закономерности в их повреждении. Например, верхняя брыжеечная артерия и вена повреждаются примерно в равном количестве случаев. Так, за указанный период всего было проанализировано 504 случая, при этом изолированный разрыв верхней брыжеечной артерии был выявлен в 28 случаях (5,56%), а верхней брыжеечной вены — в 33 (6,55%) [1].

Расположение непарных сосудов брюшной полости отличается большой вариабельностью [27]. Это касается уровня отхождения артерий от брюшного отдела аорты, от части полуокружности аорты, отклонения в ту или иную сторону, длины, наружного диаметра, угла отхождения от аорты. Знание этих топографо-анатомических особенностей в первую очередь необходимо хирургам [28,29]. Однако, по нашему мнению, вариационные особенности установления отхождения непарных артериальных сосудов от брюшной аорты и сопровождающих их вен необходимо знать и судебно-медицинским экспертам, выполняющим исследование трупа потерпевшего в случае изолированной травмы брыжейки с повреждением её сосудов, что может расширить представления о механизме повреждения. В то же время, приходится констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют систематические данные о типичных и тем более атипичных вариантах расположения непарных сосудов [30–32]. Объём статьи не позволяет привести достаточную информацию в отношении топографо-анатомических особенностей сосудов брюшной полости. Поэтому авторы статьи прилагают список литературы по данной тематике<sup>2,3</sup> [33].

#### 4. Псевдоаневризмы как результат тупой травмы живота

Из клинической практики известно, что после контакта тела потерпевшего с твердым тупым предметом возможно образование таких повреждений, как псевдоаневризмы артериальных сосудов (ПсА). ПсА представляют собой один из исходов травмы живота, как открытой, так и закрытой. Не исключается их происхождение вследствие дефекта оказания медицинской помощи. Причина образования ПсА обусловлена частичным или полным повреждением стенки сосуда, однако клинически

значимое кровотечение в течение какого-то промежутка времени отсутствует вследствие неповреждённой адвентиции или сдавления тканями того же сосуда. Сроки развития ПсА по анализу литературы не конкретизированы. ПсА может развиваться в различные сроки после причинения травмы. В литературе описаны случаи массивного смертельного внутреннего кровотечения спустя 10 дней после причинения ЗТЖ и нераспознанного разрыва сосуда с образованием псевдоаневризмы. Пациент в течение всего этого времени находился под наблюдением медицинского персонала [34].

Всё же исследователи подчеркивают, что тупая травма живота, приводящая к разрыву сосуда и формированию псевдоаневризмы, весьма необычна. Статистические данные свидетельствуют о том, что аневризмы висцеральных артерий составляют частоту не более 0,1–0,2%. В то же время предрасполагающими к формированию ПсА факторами являются врожденные или приобретенные патологии (дисплазия соединительной ткани, атеросклеротическое поражение артерий, воспалительные процессы в стенке сосуда) [35].

Применительно к рассматриваемому экспертному случаю рутинное гистологическое исследование не дало ответа на вопрос о наличии или отсутствии патологии повреждённого сосуда.

Существует единодушное мнение исследователей о том, что повреждения крупных сосудов брыжейки быстро приводят к снижению объема циркулирующей крови и наступления смерти. При этом кровотечение тем обильнее, чем проксимальнее расположен повреждённый сосуд. Длительность жизни после причинения таких повреждений доподлинно на сегодняшний день не известна. Авторы ограничиваются временным промежутком в 3 часа [12]. В нашем анализируемом случае временной промежуток от момента причинения травмы до наступления смерти составил не более 1,5 часов.

Вполне логично, что имеются условия, которые могут способствовать формированию более тяжёлой травмы. Помимо силы удара и длительности (продолжительности) сдавления, это расслабление мышц стенок живота. В анализируемом случае потерпевший находился в состоянии алкогольного опьянения, которое можно рассматривать как фактор, способствовавший смертельной травме. Тем не менее, сведений о зависимости изолированной травмы от степени алкогольного опьянения при анализе литературы нам не удалось найти.

#### Выводы

1. Судебно-медицинский эксперт обязан ориентироваться в вопросах нормальной анатомии расположения непарных сосудов брюшного отдела аорты и сопровождающих их вен, знать об их вариабельных топографо-анатомических особенностях.
2. Угрожающие для жизни кровотечения из поврежденного сосуда брыжейки тонкой кишки возникают в широком временном интервале после причинения механического повреждения.
3. Развитие угрожающего для жизни внутрибрюшного кровотечения обусловлено объемом повреждения, скоростью истечения крови из поврежденного сосуда.

<sup>2</sup> Большаков О. П., Семенов Г. М. *Оперативная хирургия и топографическая анатомия*. Учебник для вузов. СПб.: Питер, 2012. 958с.

<sup>3</sup> Каган И. И., Кирпатовский И. Д. и др. *Топографическая анатомия и оперативная хирургия* в 2-х томах, Гэотар-медиа, 2012 г.

4. Тщательное исследование области разрыва сосуда брыжейки, состояния тканей в окружности разрыва позволяют установить механизм травмы.

5. Незнание механизма травмы, особенности образования повреждений — причина экспертных ошибок и научно не обоснованных выводов.

6. Остаётся нерешенным вопрос об отсутствии справочного материала о скорости истечения крови из повреждённого крупного сосуда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Asensio JA, Chahwan S, Hanpeter D, Demetriades D, Forno W, et al. Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. *Am J Surg.* 2000; 180(6):528-33; discussion 533-4. DOI: 10.1016/s0002-9610(00)00519-5.
2. Солохин А. А., Солохин Ю. А. *Судебно-медицинские аспекты травмы от падения с высоты.* М.: Фолиум; 1993.
3. Соседко Ю. И., Карандашев А. А., Савченко С. В. Судебно-медицинская характеристика повреждений селезенки при тупой травме живота. *Судебно-медицинская экспертиза.* 1990; 33(1):23-26.
4. Солохин А. А., Солохин Ю. А. *Судебно-медицинские аспекты травматологии.* М.: Фолиум; 1994.
5. Соседко Ю. И., Самчук В. В. Судебно-медицинская диагностика бессимптомно протекающей патологии пищеварительного тракта. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2000; 43(5):7-11.
6. Солохин А. А. *Судебно-медицинская экспертиза в случаях автомобильной травмы.* М.: Медицина; 1968.
7. Матышев А. А. *Распознавание основных видов автомобильной травмы.* Л.: Медицина; 1969.
8. Лунёва З. М. Особенности повреждений внутренних органов в зависимости от амортизационных свойств брюшной стенки при травме тупыми предметами. *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики.* 1988;(4):50-53.
9. Солохин А. А., Тхакахов А. А. Диагностика некоторых видов автомобильной травмы по характеру повреждений. *Судебно-медицинская экспертиза* 1996; 39(3):9-13.
10. Pande R, Saratzis A, Winter Beatty J, Doran C, Kirby R, Harmston C. Contemporary characteristics of blunt abdominal trauma in a regional series from the UK. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99(1):82-87. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0223.
11. Virmani V, George U, MacDonald B, Sheikh A. Small-bowel and mesenteric injuries in blunt trauma of the abdomen. *Can Assoc Radiol J.* 2013; 64(2):140-7. DOI: 10.1016/j.carj.2012.10.001.
12. Eriksson A. Homicidal blunt abdominal trauma with isolated laceration of the small bowel mesentery. *Z Rechtsmed.* 1984; 93(2):143-6. DOI: 10.1007/BF00200773
13. Горшков С. З. *Закрытые повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства.* М.: Медицина; 2005
14. Аллазов С. А., Шодмонова З. Р., Шукуров А. А., Муминов С. Р. Забрюшинные жидкостные объемные образования: гематома, урогематома, уринома (обзор литературы). *Достижения науки и образования.* 2019; 12(53):84-89. eLIBRARY ID: 41505893.
15. Земляной В. П., Сингаевский А. Б., Данилов А. М., Сигуа Б. В., Ялда К. Д. Возможности диагностики забрюшинных гематом при ранениях поясничной области в условиях многопрофильного стационара. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2016; 8(2):14-19. eLIBRARY ID: 26674471

#### REFERENCES

1. Asensio JA, Chahwan S, Hanpeter D, Demetriades D, Forno W, et al. Operative management and outcome of 302 abdominal vascular injuries. *Am J Surg.* 2000; 180(6):528-33; discussion 533-4. DOI: 10.1016/s0002-9610(00)00519-5.
2. Solohin A. A., Solohin Yu. A. *Forensic aspects of fall injury.* Moscow: Folium; 1993. (In Russ.)
3. Sosedko Yu. I., Karandashev A. A., Savchenko S. V. Forensic characteristics of spleen injuries in blunt abdominal trauma. *Forensic Medical Expertise.* 1990; 33(1):23-26 (In Russ.)
4. Solohin A. A., Solohin Yu. A. *Forensic aspects of traumatology.* Moscow: Folium; 1994. (In Russ.)
5. Sosedko Yu. I., Samchuk V. V. Forensic diagnosis of asymptomatic pathology of the digestive tract. *Forensic Medical Expertise.* 2000; 43(5):7-11. (In Russ.)
6. Solohin A. A. *Forensic medical examination in cases of car injury.* Moscow: Medicina; 1968. (In Russ.)
7. Matyshev A. A. *Recognition of the main types of car injuries.* Leningrad: Medicina; 1969 (In Russ.)
8. Luneva Z. M. Features of injuries of internal organs depending on the shock-absorbing properties of the abdominal wall in trauma with blunt objects. *Actual problems of forensic medicine and expert practice.* 1988;(4):50-53 (In Russ.)
9. Solohin A. A., Thakahov A. A. Diagnostics of some types of car injuries by the nature of damage. *Forensic Medical Expertise.* 1996; 39(3):9-13. (In Russ.)
10. Pande R, Saratzis A, Winter Beatty J, Doran C, Kirby R, Harmston C. Contemporary characteristics of blunt abdominal trauma in a regional series from the UK. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99(1):82-87. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0223.
11. Virmani V, George U, MacDonald B, Sheikh A. Small-bowel and mesenteric injuries in blunt trauma of the abdomen. *Can Assoc Radiol J.* 2013; 64(2):140-7. DOI: 10.1016/j.carj.2012.10.001.
12. Eriksson A. Homicidal blunt abdominal trauma with isolated laceration of the small bowel mesentery. *Z Rechtsmed.* 1984; 93(2):143-6. DOI: 10.1007/BF00200773
13. Gorshkov S. Z. *Closed injuries of the abdominal and retroperitoneal organs.* Moscow: Medicina; 2005 (In Russ.)
14. Allazov S. A., Shodmonova Z. R., Shukurov A. A., Muminov S. R. Retroperitoneal fluid masses: hematoma, urohematoma, urinoma (literature review). *Advances in science and education.* — 2019; 12(53):84-89. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41505893.
15. Zemlyanoy V. P., Singaevsky A. B., Danilov A. M., Sigua B. V., Yalda K. D. Diagnostics of retroperitoneal hematoma caused by back and flank injuries in a multidisciplinary hospital. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2016; 8(2):14-19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26674471.

16. Сапожникова М. А. *Морфология закрытой травмы груди и живота*. Л.: Медицина; 1988.
17. Соседко Ю. И., Карандашев А. А., Новиков Ю. А. Подкапсульные повреждения печени. *Военно-медицинский журнал*. 1987; 308(7):51-53.
18. Соседко Ю. И., Карандашев А. А., Гыскэ А. В. Механизм образования повреждений почек от воздействия тупыми предметами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1992; 35(4):13-15.
19. Rogers CB, Devera R. The Forensic Pathology of Liver Trauma. *Acad Forensic Pathol*. 2018; 8(2):184-191. DOI: 10.1177/1925362118781607.
20. Пиголкин Ю. И., Дубровина И. А., Дубровин И. А. Механизмы образования повреждений печени при тупой травме живота. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2012; 55(4):10-13. eLIBRARY ID: 26674471
21. Lee JW, Kim S, Kim CW, Kim KH, Jeon TY. Massive hemoperitoneum due to ruptured inferior phrenic artery pseudoaneurysm after blunt trauma. *Emerg Radiol*. 2006; 13(3):147-9. DOI: 10.1007/s10140-006-0524-6.
22. Березовский Д. П., Карасова Ю. В., Бачурин С. С. Виртуальная аутопсия как альтернатива традиционному методу исследования тел умерших. Правомерно ли использование метода виртопсии в Российской Федерации? Юридический анализ. *Правовые вопросы в здравоохранении*. 2015;(5):72-83. eLIBRARY ID: 23600037
23. Карасова Ю. В., Березовский Д. П., Кормишев Р. О., Спандуни С. А. Имеется ли альтернатива традиционной аутопсии в Российской Федерации? *Медицинское право*. 2013;(5):10-16. eLIBRARY ID: 20277516
24. Морозов Ю. Е., Породенко В. А., Травенко Е. Н., Горностаев Д. В. Морфологические маркеры функциональной активности печени при алкогольной интоксикации. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2019; 62(3):37-41. DOI: 10.17116/sudmed20196203137.
25. Травенко Е. Н., Породенко В. А. Диагностика фиброза при алкогольном поражении печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4):76-83. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83.
26. Травенко Е. Н., Породенко В. А. Оценка морфофункционального состояния печени морфометрическими методами исследования. *Судебная медицина*. 2019; 5(3):19-23. DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-3-19-23.
27. Седов В. М., Данилов И. Н., Захаренко А. А., Вовин К. Н., Яицкий А. Н. Влияние вариантного строения висцеральных сосудов на технические аспекты лимфодиссекции при хирургическом лечении рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4S1(21):276-277. eLIBRARY ID: 29840114
28. Mariani GA, Maroni L, Bianchi L, Broccoli A, Lazzarini E, et al. Hepato-gastric and spleno-mesenteric arterial trunks: anatomical variation report and review of literature. *Ital J Anat Embryol*. 2013; 118(2):217-22. PMID: 25338412.
29. Tang W, Shi J, Kuang LQ, Tang SY, Wang Y. Celiomesenteric trunk: New classification based on multidetector computed tomography angiographic findings and probable embryological mechanisms. *World J Clin Cases*. 2019; 7(23):3980-3989. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i23.3980.
30. Руммо О. О., Коротков С. В., Щерба А. Е., Зайцев Ю. В., Юрлевич Д. И., и др. Анатомия печеночной артерии: клиническое значение при трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; 16(3):72-78. eLIBRARY ID: 16809926
16. Sapozhnikova M. A. *Morphology of closed trauma to the chest and abdomen*. Leningrad: Medicina, 1988. (In Russ.)
17. Sosedko Yu. I., Karandashev A. A., Novikov Yu. A. Subcapsular liver damage. *Military Medical Journal*. 1987; 308(7):51-53. (In Russ.)
18. Sosedko Yu. I., Karandashev A. A., Gyske A. V. The mechanism of formation of kidney damage from exposure to blunt objects. *Forensic Medical Expertise*. 1992; 35(4):13-15. (In Russ.)
19. Rogers CB, Devera R. The Forensic Pathology of Liver Trauma. *Acad Forensic Pathol*. 2018; 8(2):184-191. DOI: 10.1177/1925362118781607.
20. Pigolkin Iu. I., Dubrovina I. A., Dubrovin I. A. The mechanisms of formation of liver injuries associated with the blunt abdominal trauma. *Forensic Medical Expertise*. 2012; 55(4):10-13. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26674471
21. Lee JW, Kim S, Kim CW, Kim KH, Jeon TY. Massive hemoperitoneum due to ruptured inferior phrenic artery pseudoaneurysm after blunt trauma. *Emerg Radiol*. 2006; 13(3):147-9. DOI: 10.1007/s10140-006-0524-6.
22. Berezovsky D. P., Karasova Yu. V., Bachurin S. S. Virtual autopsy as an alternative to the traditional method of examining the bodies of the deceased. Is it legal to use the viroscopy method in the Russian Federation? Legal analysis. *Legal issues in health care*. 2015;(5):73-83 (In Russ.) eLIBRARY 23600037
23. Karasova Yu. V., Berezovskij D. P., Kormishev R. O., Spanduni S. A. Is there an alternative to traditional autopsy in the Russian Federation? *Medical law*. 2013;(5):10-16. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20277516
24. Morozov Yu. E., Porodenko V. A., Travenko E. N., Gornostaev D/V. Morphological markers of liver function in alcohol intoxication. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2019; 62(3):37-41. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20196203137.
25. Travenko E. N., Porodenko V. A. Diagnostics of Fibrosis in Alcoholic Liver Damage. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(4):76-83. (In Russ.) DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-76-83.
26. Travenko E. N., Porodenko V. A. Evaluation of the morphofunctional state of the liver by morphometric methods. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2019; 5(3):19-23. (In Russ.) DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-3-19-23.
27. Sedov V. M., Danilov I. N., Zakharenko A. A., Vovin K. N., Yaitskiy A. N. Influence of the variant structure of visceral vessels on the technical aspects of lymph node dissection in the surgical treatment of gastric cancer. *Malignant Tumours*. 2016; 4S1(21):276-277. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29840114
28. Mariani GA, Maroni L, Bianchi L, Broccoli A, Lazzarini E, et al. Hepato-gastric and spleno-mesenteric arterial trunks: anatomical variation report and review of literature. *Ital J Anat Embryol*. 2013; 118(2):217-22. PMID: 25338412.
29. Tang W, Shi J, Kuang LQ, Tang SY, Wang Y. Celiomesenteric trunk: New classification based on multidetector computed tomography angiographic findings and probable embryological mechanisms. *World J Clin Cases*. 2019; 7(23):3980-3989. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i23.3980.
30. Rummo O. O., Korotkov S. V., EShcherba A., Zaitsev Yu. V., Jurlevich D. I., et al. Hepatic artery anatomy: a clinical importance in the liver transplantation. *Annals of surgical hepatology*. — 2011; 16(3):72-78. (In Russ.) eLIBRARY ID: 16809926

31. Venieratos D, Panagouli E, Lolis E, Tsaraklis A, Skandalakis P. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin Anat.* 2013; 26(6):741-50. DOI: 10.1002/ca.22136.
32. Yi SQ, Terayama H, Naito M, Hayashi S, Moriyama H, Tsuchida A, Itoh M. A common celiacomesenteric trunk, and a brief review of the literature. *Ann Anat.* 2007; 189(5):482-8. DOI: 10.1016/j.aanat.2006.11.013.
33. Гайворонский И. В., Железнов Л. М., Коваленко Н. А., Ничипорук Г. И., Фандеева О. М. и др. Хирургическое значение особенностей топографии и морфометрических характеристик чревного ствола и его ветвей при их типичной и атипичной архитектонике. *Вятский медицинский вестник.* 2021; 2(70):14-20. DOI: 10.24412/2220-2021-3-14-20.
34. Shkrum MJ. Delayed Fatal Hemorrhage Due to Small Bowel Mesenteric Laceration. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015; 36(4):236-8. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000186.
35. Olsen AB, Ralhan T, Harris JH Jr, Evani V. Superior mesenteric artery pseudoaneurysm after blunt abdominal trauma. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27(5):674-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.09.006.
31. Venieratos D, Panagouli E, Lolis E, Tsaraklis A, Skandalakis P. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin Anat.* 2013; 26(6):741-50. DOI: 10.1002/ca.22136.
32. Yi SQ, Terayama H, Naito M, Hayashi S, Moriyama H, Tsuchida A, Itoh M. A common celiacomesenteric trunk, and a brief review of the literature. *Ann Anat.* 2007; 189(5):482-8. DOI: 10.1016/j.aanat.2006.11.013.
33. Gaivoronsky I. V., Zheleznov L. M., Kovalenko N. A., Nichiporuk G. I., Fandeeva O. M., et al. Surgery of the celiac trunk and its branches: role of topographic and morphometric characteristics in their typical and atypical architectonics. *Medical newsletter of Vyatka.* 2021; 2(70):14-20 (In Russ.) DOI: 10.24412/2220-2021-3-14-20.
34. Shkrum MJ. Delayed Fatal Hemorrhage Due to Small Bowel Mesenteric Laceration. *Am J Forensic Med Pathol.* 2015; 36(4):236-8. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000186.
35. Olsen AB, Ralhan T, Harris JH Jr, Evani V. Superior mesenteric artery pseudoaneurysm after blunt abdominal trauma. *Ann Vasc Surg.* 2013; 27(5):674-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.09.006.

#### Информация об авторах

**Виктория Николаевна Макарова**, к. м. н., доцент кафедры судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, makarova\_vn@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2085-9192>

**Иван Игоревич Кузнецов**, ассистент кафедры судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, vvkii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3762-9307>

**Станислав Сергеевич Бачурин**, к. х. н., старший преподаватель кафедры общей и клинической биохимии № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, bachurin\_ss@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4349-5897>

**Ирина Анатольевна Коломоец**, ассистент кафедры судебной медицины, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ira.kolomoets.73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8530-1245>

#### Вклад авторов

В. Н. Макарова — разработка дизайна исследования;  
И. И. Кузнецов — обзор публикаций по теме статьи, анализ и обсуждение экспертного случая;

С. С. Бачурин — написание текста рукописи, редакция;

И. А. Коломоец — обзор публикаций по теме статьи, анализ и обсуждение экспертного случая.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Viktorya N. Makarova**, Cand. Sci. (Med), associated professor of Department of forensic medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, makarova\_vn@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2085-9192>

**Ivan I. Kuznetsov**, assistant of Department of forensic medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, vvkii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3762-9307>

**Stanislav S. Bachurin**, Cand. Sci. (Chem.), senior lecturer of Department of general and clinical biochemistry № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, bachurin\_ss@rostgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4349-5897>

**Irina A. Kolomoets**, assistant of Department of forensic medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ira.kolomoets.73@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8530-1245>

#### Authors' contribution

V. N. Makarova — research design development;  
I. I. Kuznetsov — review of publications on the topic of the article, analysis and discussion of the expert case;

S. S. Bachurin — writing the text of the manuscript, editing;

I. A. Kolomoets — review of publications on the topic of the article, analysis and discussion of the expert case.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 22.09.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 05.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.10.2021

Оригинальная статья

УДК 616-097:616.9:577.15

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115>

## Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжёлых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции (лактатдегидрогеназы)

Л. П. Сизякина<sup>1</sup>, В. Я. Закурская<sup>1</sup>, Н. А. Скрипкина<sup>2</sup>, Е. А. Антонова<sup>2</sup>, Д. В. Сизякин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Городская больница №1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Вита Яковлевна Закурская, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru)

**Резюме.** Цель: изучение особенностей иммунного статуса у пациентов со среднетяжёлым вариантом течения COVID-19 в зависимости от разных уровней лактатдегидрогеназы крови. **Материалы и методы:** обследованы 24 пациента со среднетяжёлой формой инфекции COVID-19. Группа сравнения — 21 здоровый доброволец. Методы — клинический, параклинический (компьютерная томография лёгких; оценка общего анализа крови, биохимических показателей; иммунологические исследования), статистический. **Результаты:** изменения в общеклиническом и биохимическом анализе крови у больных среднетяжёлыми формами COVID-19 проявляются гранулоцитозом, лимфопенией, моноцитопенией и повышением уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы с одновременным снижением содержания общего белка. У пациентов с высоким уровнем лактатдегидрогеназы выявлено перераспределение популяций лимфоцитов в сторону В-лимфоцитов при снижении общего числа Т-клеток. При этом отмечено снижение антителопродукции иммуноглобулинов класса М и G и одновременное усиление синтеза IgA. **Выводы:** рост содержания ЛДГ в крови у больных COVID-19 ассоциирован со снижением содержания Т-лимфоцитов, обусловленным выраженной лимфопенией и одновременным ростом содержания В-лимфоцитов без адекватного усиления их функции антителопродукции.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, лактатдегидрогеназа, COVID-19

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сизякина Л.П., Закурская В.Я., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А., Сизякин Д.В. Клинико-иммунологическая характеристика среднетяжёлых форм COVID-19 при различных уровнях маркера тканевой деструкции — лактатдегидрогеназы. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):108-115. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115

## Clinical and immunological characteristics of moderate-to-severe forms of COVID-19 at different levels of the tissue damage marker (lactate dehydrogenase)

L. P. Sizyakina<sup>1</sup>, V.Ya. Zakurskaya<sup>1</sup>, N. A. Skripkina<sup>2</sup>, E. A. Antonova<sup>2</sup>, D. B. Sizyakin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Semashko City Hospital No.1, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Vita Y. Zakurskaya, e-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru)

**Abstract. Objective:** To study the features of the immune status in patients with a moderate-to-severe course of COVID-19, depending the levels of blood lactate dehydrogenase. **Materials and Methods:** A total of 24 patients with a moderate-to-severe form of COVID-19 were examined. The control group consisted of 21 healthy volunteers. Methods: clinical, paraclinical (computed tomography of the lungs; complete blood count, blood biochemistry; immunological studies), statistical. **Results:** Changes in complete blood count and blood biochemistry in patients with moderate-to-severe COVID-19 consist in granulocytosis, lymphopenia, monocytopenia, and an increase in the level of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, with a simultaneous decrease in the total protein content. In patients with high levels of lactate dehydrogenase, a redistribution of lymphocyte populations towards B-cells was revealed with a decrease in the total number of T-cells. At the same time, there was a decrease in the production of IgM and IgG and a simultaneous increase in the synthesis of IgA. **Conclusions:** The increase in blood LDH in COVID-19 patients is associated with a decrease in the content of T-cells due to severe lymphopenia, and a simultaneous increase in the content of B-cells without adequate enhancement of their antibody production function.

**Keywords:** coronavirus infection, lactate dehydrogenase, COVID-19

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Sizyakina L. P., Zakurskaya V. Ya., Skripkina N. A., Antonova E. A., Sizyakin D. B. Clinical and immunological characteristics of moderate-to-severe forms of COVID-19 at different levels of the tissue damage marker (lactate dehydrogenase). *Medical Herald of the South of Russia.* 2021; 12(4):108-115. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115

© Сизякина Л. П., Закурская В. Я., Скрипкина Н. А., Антонова Е. А., Сизякин Д. В., 2021

### Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2, обозначенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. как COVID-19, является одним из высокопатогенных  $\beta$ -коронавирусов, поражающих человека [1]. Регулярная смена как диагностических, так и терапевтических подходов в борьбе с ним обусловлена постепенным накоплением всё большего числа знаний об особенностях протекания данного заболевания. Однако контроль над течением пандемии по-прежнему не достигнут. Следовательно, требуется более тщательное изучение механизмов, лежащих в основе патогенеза COVID-19. Большинство работ, как отечественных, так и зарубежных, уделяет большое внимание изменениям в клиническом и биохимическом анализе крови, а также системе гемостаза и фибринолиза [2–4]. Одним из таких показателей, используемых в клинической практике, является лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Это цинк-содержащий внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. Он наиболее активен в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах [5]. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей

и разрушением клеток, его активность в крови повышается. В связи с этим ЛДГ является важным маркером тканевой деструкции [6]. Увеличение его на фоне инфекции COVID-19 свидетельствует о нарастающей гибели клеток и может по данным ряда авторов свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания и увеличении его тяжести [7–10]. Однако до сих пор неясно, насколько стабилен характер взаимосвязи между содержанием ЛДГ и сложными дисрегуляторными процессами в иммунной системе. Какие именно иммунные клетки являются мишенями атакующей активности SARS-Cov-2, что происходит во врожденном и адаптивном звеньях иммунной системы, в чём заключаются особенности дисрегуляторных процессов, ведущих к утяжелению инфекционного процесса и — в ряде случаев — к его неблагоприятному исходу. Между тем, именно выявление характера этой взаимосвязи может способствовать расшифровке основных патогенетических механизмов этого взаимодействия, а следовательно, и поиску возможных путей терапевтического воздействия.

Цель исследования — изучение особенностей иммунного статуса у пациентов со среднетяжёлым вариантом течения COVID-19 в зависимости от разных уровней ЛДГ.

Таблица 1 / Table 1

### Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 и контрольной группы

*Comparative characteristics of blood biochemical parameters in patients with moderate form of COVID-19 and the control group*

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 <i>Patients with moderate form COVID-19</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	34,85 [32,6; 35,5]	38 [34; 41]	p>0,05
АЛТ, Ед/л <i>ALT, Unit/l</i>	49,4* [29; 96]	22,4 [17,5; 44,3]	p<0,05
АСТ, Ед/л <i>AST, Unit/l</i>	45,7* [32,4; 57,4]	30 [19,7; 41,6]	p<0,05
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/l</i>	8,2 [6,8; 10,9]	5,9 [3,1; 7,4]	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, mmol/l</i>	90,5 [77; 95,5]	84 [61; 101]	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	6,25* [4,95; 10]	5,6 [4,8; 6,0]	p<0,05
СРБ, мг/мл <i>CRP, mg/ml</i>	43,5* [8,3; 85,2]	1,5 [0,2; 5]	p<0,05
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/l</i>	62,6* [57,95; 67,5]	71,6 [64,7; 78,5]	p<0,05
Амилаза, Ед/л <i>Amylase, Unit/l</i>	38 [32; 48]	45 [20; 78,4]	p>0,05
Билирубин, мкмоль/л <i>Bilirubin, mmol/l</i>	7,2 [4,95; 9,05]	9,4 [5,7; 14,9]	p>0,05
ЛДГ, Ед/л <i>LDG, Unit/l</i>	606* [392; 859]	191 [154; 310]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

Таблица 2/ Table 2

**Сравнительная характеристика иммунологических показателей крови у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 и контрольной группы**

*Comparative characteristics of blood immunological parameters in patients with moderate COVID-19 and the control group*

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 <i>Patients with moderate form COVID-19</i>	Контрольная группа <i>Control group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
CD3+, % <i>CD3+, %</i>	73 [63,8; 77]	71 [61; 74]	p>0,05
CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,6* [0,4; 0,82]	1.6 [0.9; 1.8]	p<0,05
CD3+CD4+, % <i>CD3+CD4+, %</i>	43 [39; 47,8]	42 [36; 44]	p>0,05
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD4+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,43* [0,24; 0,52]	0.8 [0.6; 1]	p<0,05
CD3+CD8+, % <i>CD3+CD8+, %</i>	20 [16,3; 31,8]	25 [22; 31]	p>0,05
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD8+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,16* [0,13; 0,31]	0.46 [0.3; 0.7]	p<0,05
ИРИ <i>IRI</i>	2,18 [1,33; 2,71]	1.8 [1.3; 2.3]	p>0,05
CD16+, % <i>CD16+, %</i>	10,5 [6; 16]	12 [8; 15.4]	p>0,05
CD16+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD16+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,1* [0,038; 0,148]	0.22 [0.19; 0.34]	p<0,05
CD19+, % <i>CD19+, %</i>	15 [9,75; 19,8]	14 [9; 17.9]	p>0,05
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD19+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,131* [0,09; 0,19]	0.28 [0.12; 0.31]	p<0,05
IgA, г/л <i>IgA, g/l</i>	2,6* [1,6; 3,4]	2 [1.4; 2.5]	p<0,05
IgM, г/л <i>IgM, g/l</i>	0,96 [0,79; 1,18]	1.1 [0.89; 1.4]	p>0,05
IgG, г/л <i>IgG, g/l</i>	10 [8,9; 12]	11 [9.5; 12.5]	p>0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

**Материалы и методы**

В исследование было включено 24 больных среднетяжёлой формой инфекции COVID-19, госпитализированных в моноинфекционный госпиталь центральной городской больницы им. Н. А. Семашко с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), среднетяжёлая форма». Средний возраст обследуемых составил 65 лет [51,5; 68,5]. Распределение внутри группы по половой принадлежности — 10 мужчин и 14 женщин. В качестве группы сравнения были взяты практически здоровые добровольцы сопоставимые по возрасту (21 человек). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование носило ретроспективный характер и было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki

— Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Проводился анализ истории болезни с выявлением основных жалоб пациента и характера протекания болезни. Степень поражения лёгочной ткани оценивалась с помощью метода компьютерной томографии (КТ). При поступлении на госпитализацию производился забор крови для проведения общеклинического анализа крови (ОАК), включавшего оценку содержания эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, а также общего количества лейкоцитов с лейкоцитарной формулой. Среди биохимических показателей определяли содержание С-реактивного белка (СРБ), АлТ, АсТ, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, ЛДГ, общего белка, амилазы и билирубина. Экспрессию видовых маркеров на поверхности лимфоцитов определяли методами проточной цитофлуориметрии. Для Т-клеток оценивали

**Сравнительная характеристика показателей ОАК у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ**

*Comparative characteristics of UAC indicators in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels*

Показатель <i>Parameter</i>	Группа с высоким уровнем ЛДГ <i>High level LDG group</i>	Группа с нормальным уровнем ЛДГ <i>Normal level LDG group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytes, <math>\times 10^9/\text{l}</math></i>	7,6 [5,6; 9,5]	7,3 [4,35; 8,3]	$p > 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ <i>Erythrocyte, <math>\times 10^{12}/\text{l}</math></i>	4,03 [3,7; 4,4]	4,6 [4,39; 4,75]	$p > 0,05$
Нб, г/л <i>Hb, g/l</i>	125,5 [120,5; 146,5]	143 [126,5; 147,5]	$p > 0,05$
Гематокрит, % <i>Hematocrit, %</i>	35,5 [32,33; 40,25]	36,5 [32,5; 39,5]	$p > 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, <math>\times 10^9/\text{l}</math></i>	185,5 [162,5; 291]	174 [156; 220]	$p > 0,05$
Гранулоциты, % <i>Granulocytes, %</i>	89,95* [86,4; 91]	76,6 [70; 82]	$p < 0,05$
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	8,9* [6,95; 12]	19 [15; 27]	$p < 0,05$
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	1,7* [1,1; 1,8]	2,7 [1,7; 3,4]	$p < 0,05$

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами ( $p < 0,05$ ), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups ( $p < 0.05$ ) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

количество кластеров дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, для В-клеток — CD19+ и для клеток натуральных киллеров — CD16+. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G выявляли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методике Манчини. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы и межквартильного размаха (25 и 75 перцентили), в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью U-критерия Вилкинсона. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В отделение пациенты поступали в среднем на 5–6-е сутки с момента начала заболевания и находились в отделении  $18,4 \pm 5,5$  дней. При оценке результатов общеклинического анализа крови у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 изменения характеризовались значительной лимфопенией 10,75% [8; 18,6], а также гранулоцитозом 86,85% [75; 90] и моноцитопенией 1,7% [1,3; 2,6]. Значимые изменения в биохимических показателях крови больных выражались в повышении уровня СРБ, ЛДГ с одновременным снижением содержания общего белка (табл. 1 на стр. 99). Кроме того отмечался рост уровня трансаминаз и глюкозы крови.

При сравнении показателей в клеточном звене адаптивного иммунитета относительные показатели находятся в пределах нормы, однако при пересчёте в абсолютные значения были значительно ниже аналогичных

показателей у здоровых доноров. Подобные изменения объясняются выраженной лимфопенией, сопровождающей инфекцию COVID-19. В гуморальном звене значимые отличия выражались в более высоком содержании сывороточного IgA у больных COVID-19 (табл. 2).

Несмотря на то, что все пациенты поступили в отделение с одинаковой степенью тяжести заболевания, согласно сформулированному диагнозу, их лабораторные показатели значительно различались, равно как и общий срок нахождения в стационаре. В первую очередь обращала на себя внимание разность между уровнями ЛДГ крови, который у одних пациентов был значительно выше нормы, у других же оставался в пределах референсных значений. Учитывая доказанную роль ЛДГ как предиктора тяжёлого течения COVID-19, исследуемые лица были разделены на две группы — с высоким содержанием ЛДГ (799 Ед/л [624; 898], 14 человек) и с нормальным его содержанием (247 Ед/л [117; 392], 10 человек).

Анализ клинического течения COVID-19 у пациентов с высоким уровнем ЛДГ выявил, что длительность госпитализации у них в среднем была больше на четыре дня. В показателях общеклинического анализа крови значимые изменения заключались в большей лимфопении и выраженном гранулоцитозе у пациентов из группы с высоким содержанием ЛДГ. Следует отметить моноцитопению, одинаково характерную для больных в обеих группах, что может свидетельствовать о выраженных дисрегуляторных процессах в системе врождённого иммунитета (табл. 3).

При оценке биохимических показателей крови значимые различия между двумя группами заключались в содержании СРБ (выше в группе с высоким уровнем

Таблица 4/ Table 4

**Сравнительная характеристика биохимических показателей у пациентов  
со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ**

*Comparative characteristics of biochemical parameters in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels*

Показатель <i>Parameter</i>	Группа с высоким уровнем ЛДГ <i>High level LDH group</i>	Группа с нормальным уровнем ЛДГ <i>Normal level LDH group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	34,8 [ 32,3; 35,2]	35,6 [ 35; 38,4]	p>0,05
АЛТ, Ед/л <i>ALT, Unit /l</i>	*69,5 [36,8; 103]	42,7 [14,9; 62,5]	p<0,05
АСТ, Ед/л <i>AST, Unit /l</i>	48,3 [37,9; 57,4]	35,4 [19,2; 61,9]	p>0,05
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/l</i>	8,25 [6,9; 9,6]	8 [6,5; 13,8]	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, mmol/l</i>	91 [81,5; 103,5]	71,5 [7,4; 91,8]	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	6,4 [5,25; 9,05]	5,75 [4,2; 29]	p>0,05
СРБ, мг/мл <i>CRP, mg/ml</i>	*64,55 [22,43; 104,6]	11,8 [6; 41]	p<0,05
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/l</i>	*59,3 [57,8; 66,4]	67,2 [64; 70]	p<0,05
Амилаза, Ед/л <i>Amylase, Unit /l</i>	*35 [33,5; 36,5]	48 [37; 53,5]	p<0,05
Билирубин, мкмоль/л <i>Bilirubin, mmol/l</i>	*5,95 [4,9; 8,65]	17 [13; 18]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

ЛДГ в 6 раз). Кроме того в этой же группе была отмечена значительная гипопротеинемия (табл. 4).

Интересными оказались результаты при сравнении показателей иммунного статуса. Так, было выявлено, что среднетяжёлые формы COVID-19 у пациентов с нормальным содержанием ЛДГ определяются сохранением процессов созревания и дифференцировки клеточного звена и характеризуются более высоким содержанием CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов как в относительных, так и в абсолютных значениях, что объясняется более высоким содержанием лимфоцитов в крови. Довольно интересны полученные результаты в гуморальном звене адаптивного иммунного ответа. Так, относительное содержание В-лимфоцитов вдвое выше в группе с высоким содержанием ЛДГ. И при абсолютных значениях его уровень достоверно превышает аналогичный у больных из второй группы. Данные изменения особенно интересны, если принимать во внимание более выраженную лимфопению, наблюдаемую у этих пациентов. Кроме того в содержании сывороточных иммуноглобулинов отмечались разнонаправленные изменения, такие как более высокий уровень IgA и более низкий группе с высоким уровнем ЛДГ (табл. 5).

#### Обсуждение

Поскольку текущие усилия по разработке внедрению вакцины от SARS-CoV-2 в настоящее время

продвигаются вперёд, существует острая необходимость в характеристике иммунных реакций в ответ на инфекцию COVID-19, особенно в отношении адаптивного иммунитета. Разработка патогенетических подходов к терапии новой коронавирусной инфекции также невозможна без понимания механизмов взаимодействия между вирусом и иммунными клетками. Раскрытие ключевого механизма патогенеза и оценка характера взаимосвязи между биохимическими изменениями и дисрегуляторными процессами в иммунной системе позволят не только успешно лечить, но и предсказывать вероятный исход уже на ранних этапах заболевания. В результате проведённого исследования выявленные биохимические сдвиги, такие как рост содержания ЛДГ, СРБ и одновременное снижение уровня общего белка при утяжелении состояния больных COVID-19, полностью согласуются с ранее опубликованными работами [11]. Характеризуя изменения в адаптивном звене иммунитета при росте содержания ЛДГ, у этих пациентов можно отметить общее угнетение Т-клеточных механизмов защиты, проявляющееся в снижении как относительного, так и абсолютного содержания CD4+ Т-хелперов и CD8+ цитотоксических лимфоцитов на фоне общей лимфопении. Возможно, данные клетки являются мишенью для атакующей активности вируса SARS-Cov-2. В этом контексте недавно появившиеся отчеты, в которых подробно описывается

**Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 в группах с высоким и нормальным уровнем ЛДГ**

*Comparative characteristics of immunological parameters in patients with moderate COVID-19 in groups with high and normal LDH levels*

Показатель <i>Parameter</i>	Группа с высоким уровнем ЛДГ <i>High level LDH group</i>	Группа с нормальным уровнем ЛДГ <i>Normal level LDH group</i>	U-критерий <i>U-criteria</i>
CD3+, % <i>CD3+, %</i>	*68[55,3; 74]	76,5[75,8; 77,3]	p<0,05
CD3+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	*0,42 [0,34; 0,6]	1,04 [0,79; 1,13]	p<0,05
CD3+CD4+, % <i>CD3+CD4+, %</i>	*41,5 [33; 45,5]	48,5 [40,8; 55]	p<0,05
CD3+CD4+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD4+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	*0,28[0,21; 0,42]	0,58[0,52; 0,69]	p<0,05
CD3+CD8+, % <i>CD3+CD8+, %</i>	*19 [13; 30]	23 [18,8; 32,8]	p<0,05
CD3+CD8+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD3+CD8+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	*0,14[0,1; 0,17]	0,32[0,25; 0,42]	p<0,05
ИРИ <i>IRI</i>	1,95[1,44; 2,7]	2,3 [1,23; 2,66]	p>0,05
CD16+, % <i>CD16+, %</i>	10,5 [4,5; 15,75]	10 [6; 17]	p>0,05
CD16+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD16+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	0,1[0,036; 0,14]	0,12[0,1; 0,18]	p>0,05
CD19+, % <i>CD19+, %</i>	*19 [13,5; 22]	11,5[6; 14,25]	p<0,05
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л <i>CD19+, ×10<sup>9</sup>/l</i>	*0,14[0,11; 0,21]	0,1[0,08; 0,16]	p<0,05
IgA, г\л <i>IgA, g\l</i>	*2,8 [2,1; 3,4]	1,9 [1,4; 3,6]	p<0,05
IgM, г\л <i>IgM, g\l</i>	0,98 [0,76; 1,18]	0,89[0,83; 1,11]	p>0,05
IgG, г\л <i>IgG, g\l</i>	*10 [8,9; 12]	12 [11; 13]	p<0,05

**Примечание:** \* статистическая значимость различий показателей между группами (p<0,05), рассчитанная с учётом U-критерия Вилкинсона; в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Note:** \* the statistical significance of the differences in indicators between the groups (p<0.05) calculated taking into account the Wilkison U-test; in the table, the average values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

вклад Т-клеток в борьбу с SARS-CoV-2, подтверждают важность выявленных изменений как предиктора более тяжёлого течения инфекции COVID-19 [12–14]. В гуморальном звене, однако, отмечена противоположная динамика. Так, с ростом содержания ЛДГ растёт и содержание В-лимфоцитов как в относительных, так и абсолютных значениях. Однако ожидаемого роста содержания сывороточных IgG класса М и G как маркера активной работы гуморального звена иммунитета не наблюдается. Напротив, уровень IgG достоверно падает в сравнении с пациентами с более низким уровнем ЛДГ. При этом отмечен рост содержания сывороточного IgA у тяжёлых пациентов. Вероятно, данные изменения ассоциированы с дисбалансом между разными субпопуляциями В-лимфоцитов, что отражено в несоответствии между растущим числом клеток без адекватного усиления их функции антителопродукции.

Выявленные сдвиги свидетельствуют о выраженных дисрегуляторных процессах в иммунной системе, приводящих к утяжелению течения инфекционного процесса COVID-19.

**Заключение**

Рост содержания ЛДГ в крови у больных COVID-19 ассоциирован с изменениями в иммунной системе, проявляющимися в значимом снижении как относительного, так и абсолютного числа Т-лимфоцитов, обусловленным выраженной лимфопенией. И характеризуется одновременным ростом содержания В-лимфоцитов без адекватного усиления их функции антителопродукции. Данные изменения, по видимому, обусловлены влиянием SARS-CoV-2 на механизмы иммунорегуляции, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2). *Детские инфекции*. 2020;19(1):5-6. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6
2. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
3. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):1965-1969. DOI: 10.1515/cclm-2020-1415
4. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
5. Кислый Н. Д., Омельчук Н. Н., Куваева О. Ф. Лактатдегидрогеназа и ее изоферменты у больных циррозом печени алкогольного генеза. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2001;(2):109-110. eLIBRARY ID: 9989930
6. *Биологическая химия с упражнениями и задачами*. Под ред. С. Е. Северина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
7. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001
8. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
10. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270. Epub ahead of print.
11. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146
12. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
14. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020;127:104361. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361

REFERENCES

1. New Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Children infections*. 2020;19(1):5-6. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-5-6
2. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
3. Lippi G, Horvath AR, Adeli K. Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):1965-1969. DOI: 10.1515/cclm-2020-1415
4. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
5. Kisly N. D., Omelchuk N. N., Kuvaeva O. F. Lactic dehydrogenase and lactic dehydrogenase isoenzymes in patients with alcoholic liver cirrhosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2001;(2):109-110. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9989930
6. Severin S. E., eds. *Biological chemistry with exercises and tasks*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)
7. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001
8. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
10. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270. Epub ahead of print.
11. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146
12. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. DOI: 10.1111/sji.12998
13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150
14. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol*. 2020;127:104361. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104361

#### Информация об авторах

**Сизякина Людмила Петровна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Закурская Вита Яковлевна**, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0837-1538>

**Скрипкина Надежда Анатольевна**, врач-инфекционист моноинфекционного госпиталя № 1, Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [pers\\_348@mail.ru](mailto:pers_348@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>

**Антонова Елена Алексеевна**, начальник отдела качества лабораторных исследований, Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [antonova.lab@gb-1.ru](mailto:antonova.lab@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

**Сизякин Дмитрий Владимирович**, д.м.н., проф., профессор кафедры урологии, Ростовский государственный медицинский университет; главный врач Городской больницы № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия, [center@gb-1.ru](mailto:center@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>

#### Вклад авторов

Сизякина Л. П. — разработка дизайна исследования;  
Скрипкина Н. А., Антонова Е. А., Сизякин Д. В. — получение данных;

Закурская В. Я. — анализ данных;

Сизякина Л. П., Закурская В. Я. — написание текста рукописи;

Сизякина Л. П., Закурская В. Я. — обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Lyudmila P. Sizyakina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [msiziakina@mail.ru](mailto:msiziakina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Vita Ya. Zakurskaya**, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0837-1538>

**Nadezhda A. Skripkina**, Infectious Disease Specialist at the monoinfective Hospital № 1 of the Semashko City Hospital 1, Rostov-on-Don, Russia, [pers\\_348@mail.ru](mailto:pers_348@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>

**Elena A. Antonova**, Head of the Laboratory Research Quality Department of the Semashko City Hospital № 1, Rostov-on-Don, Russia, [antonova.lab@gb-1.ru](mailto:antonova.lab@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

**Dmitry V. Sizyakin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of urology, Rostov State Medical University; head of the Semashko City Hospital № 1, Rostov-on-Don, Russia, [center@gb-1.ru](mailto:center@gb-1.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>

#### Author's contribution

Sizyakina L. P. — research design development;  
Skripkina N. A., Antonova E. A., Sizyakin D. V. — obtaining of the data;

Zakurskaya V. Ya. — analysis of the data;

Sizyakina L. P., Zakurskaya V. Ya. — writing the text of the manuscript;

Sizyakina L. P., Zakurskaya V. Ya. — review of publications on the topic of the article.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

*Поступила в редакцию / Received: 01.07.2021*

*Доработана после рецензирования / Revised: 17.09.2021*

*Принята к публикации / Accepted: 05.10.2021*

