



Медицинский вестник Юга России
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

Т. 15 № 4 2024
(октябрь — декабрь)

Главный редактор

Д.м.н., проф. Котиева И.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

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

Д.м.н., доц. Тодоров С.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Амбалов Ю.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Андреева И.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Винников Д.В. (Алматы, Казахстан)

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

Д.б.н., доц. Дженкова Е.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Дробот Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., доц. Карташев В.В. (Ростов-на-Дону, 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. Коробка В.Л. (Ростов-на-Дону, 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)

К.м.н., доц. Логвин Ф.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Миндлина А.Я. (Москва, Россия)

Д.м.н., доц. Пампура А.Н. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Петров Ю.А. (Ростов-на-Дону, 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., 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. Хаишева Л.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Herbert Pfister (Cologne, 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)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Восканян С.Э. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Караулов А.В. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Крупницкий Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, 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)

Д.м.н., проф. Фельдблюм И.В. (Пермь, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).

MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, зд. 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Отпечатано: ИП Ютишев А.А.

344082, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 45А,
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 20.12.2024 Заказ № 893

Тираж 180.

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

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2024

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: 3.1.4 — Акушерство и гинекология, 3.1.17 — Психиатрия и наркология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.20 — Кардиология, 3.1.21 — Педиатрия, 3.1.22 — Инфекционные болезни, 3.2.2 — Эпидемиология, 3.2.4 — Медицина труда, 3.2.7 — Аллергология и иммунология. Все статьи публикуются бесплатно. Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Scientific journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

Vol. 15 № 4 2024
(October — December)

Editor-in-chief

Inga M. Kotieva, Dr. Sci. (Medicine), Professor — Vice-Chancellor for Research work of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor:

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

Editorial Office:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ambalov Yu.M. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Andreeva I.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D. G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vinnikov D.V. (Almaty, KZ)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Volkova N.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Groshilin V.S. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenskova E.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Kartashev V.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobka V.L. (Rostov-on-Don, 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)
Cand. Sci. (Medicine), Associated Prof. Logvin F.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Mindlina A.Y. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Pampura A.N. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov Yu.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petunina N.A. (Moscow, Russian)
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)

Postal address:

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

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L. P. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. 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. Khaisheva L.A. (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. Herbert Pfister. (Cologne, 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.L. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Voskanyan S.E. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Karaulov A.V. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kit O. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Krupitsky E.M. (St. Petersburg, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, 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), Dr. Sci. (Medicine), Prof. Feldblum I.V. (Perm, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)
MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).
MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

Акушерство и гинекология

- ▶ Лебедеко Е.Ю., Беспалая А.В., Михельсон А.А., Феоктистова Т.Е.
РЕЗЕРВЫ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В СТАЦИОНАРЕ ЗА УРОВНЯ 5

Психиатрия и наркология

- ▶ Ачуваков Р.С., Ефремов И.С., Бобрик Д.В., Ефремова У.С., Хакимова Р.А., Асадуллин А.Р.
АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ CLOCK (RS1801260) И СУДОРОЖНЫХ
ПРИПАДКОВ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ..... 16

Внутренние болезни

- ▶ Гафурова Н.А., Горбатова Е.В., Стрелкова А.В., Постоева А.В.
ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ 21

Эндокринология

- ▶ Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ЛЕЧЕНИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ..... 31

Кардиология

- ▶ Соболевская М.С., Гвоздева А.Д., Свирида О.Н., Филатова А.Ю.
ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 38

Педиатрия

- ▶ Абакарова Д.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А.
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ У НОВОРОЖДЁННЫХ
ИЗ ГРУППЫ НЕОНАТАЛ NEAR MISS ПО ШКАЛАМ КШОНН, TRIPS И CRIB..... 49
- ▶ Аверкина Л.А., Посевина А.Н., Мальцев С.В., А.А. Лебедеко
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ТИПА
ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ 58
- ▶ Белых Н.А., Кучерявенкова Ю.С., Пизнюр И.В., Лашко А.Ю., Анисеева Н.А.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА-ПЕДИАТРА 66

Инфекционные болезни

- ▶ Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А.
АДЬЮВАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛЮКОЗОМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ..... 72

Аллергология и иммунология

- ▶ Трунова О.А., Гольмамедова И.Д., Майлян Э.А.
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ НЕЭФФЕКТИВНОЙ
ИМПЛАНТАЦИЕЙ 79
- ▶ Шлык И.Ф., Харитонов М.В., Моргунов М.Н., Блинов И.М., Васильева Е.Д., Беседина Д.Ю.
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ – КЛЮЧЕВОЙ ИГРОК В ПРОЦЕССЕ КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА 90

Хирургия

- ▶ Воронин Ю.С., Ильканич А.Я.
СТРУКТУРА ПАРАСТОМАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ:
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ЦЕНТРА КОЛОПРОКТОЛОГИИ СУРГУТСКОЙ ОКРУЖНОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ. 99
- ▶ Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К., Старцев Ю.М., Меликова С.Г., Галашокян К.М., Скуратов А.В.,
Ендоренко К.В.
ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ 104

CONTENTS

Obstetrics and gynecology

- ▶ Lebedenko E.Yu., Beshpalaya A.V., Mikhelson A.A., Feoktistova T.E., Kormanukov H.Yu.
RESERVES FOR REDUCING THE FREQUENCY OF CESAREAN SECTION IN A LEVEL 3A HOSPITAL. 5

Psychiatry and narcology

- ▶ Achuvakov R.S., Efremov I.S., Bobrik D.V., Efremova U.S., Khakimova R.A., Asadullin A.R.
ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF THE CLOCK GENE (RS1801260) WITH SEIZURES AFTER ALCOHOL WITHDRAWAL 16

Internal medicine

- ▶ Gafurova N.A., Gorbatoeva E.V., Strelkova A.V., Postoeva A.V.
HYPERCALCEMIA IN SEVERE KIDNEY FAILURE, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS 21

Endocrinology

- ▶ Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S.
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE TYPE OF TREATMENT (A RETROSPECTIVE STUDY)..... 31

Cardiology

- ▶ Sobolevskaya M.S., Gvozdeva A.D., Svirida O.N., Filatova A.Y.
PREDICTORS OF UNFAVORABLE PROGRESSION AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION 38

Pediatrics

- ▶ Abakarova D.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Kadochnikova P.A.
ASSESSMENT OF THE CLINICAL CONDITION AND PREDICTION OF OUTCOMES IN NEWBORNS FROM THE NEONATAL NEAR MISS GROUP USING THE CASPN, TRIPS AND CRIB SCALES 49
- ▶ Averkina L.A., Posevina A.N., Maltsev S.V., Lebedenko A.A.
PREDICTION OF THE SEVERITY OF ACUTE URTICARIA IN CHILDREN, TAKING INTO ACCOUNT THE TYPE OF AUTONOMIC DYSFUNCTION 58
- ▶ Belykh N.A., Kucheryavenkova Y.S., Piznyur I.V., Lashkov A.Yu., Anikeeva N.A.
CLINICAL CASE OF SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC 66

Infectious diseases

- ▶ Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A.
ADJUVANT ACTIVITY OF GLUCOSAMINYLMURAMYLDIPEPTIDE AND PROSPECTS OF ITS USE FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFECTIOUS DISEASES. 72

Allergology and immunology

- ▶ Trunova O.A., Gulmamedova I.D., Maylyan E.A.
IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURE 79
- ▶ Shlyk I.F., Kharitonova M.V., Morgunov M.N., Blinov I.M., Vasilyeva E.D., Besedina D.Yu.
THE INNATE IMMUNE RESPONSE IS A KEY PLAYER IN THE PROCESS OF CORONARY ARTERY AND AORTIC VALVE CALCIFICATION 90

Surgery

- ▶ Voronin Y.S., Ilkanich A.Ya.
THE STRUCTURE OF PARASTOMAL COMPLICATIONS, PREDICTORS OF THEIR DEVELOPMENT: REGIONAL EXPERIENCE OF THE CENTER OF COLOPROCTOLOGY OF THE SURGUT DISTRICT CLINICAL HOSPITAL 99
- ▶ Cherkasov D.M., Cherkasov M.F., Tat'yanchenko V.K., Starcev Y.M., Melikova S.G., Galashokyan K.M., Skuratov A.V., Endorenko K.V.
SURGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF HIATAL HERNIA 104

УДК: 618.5-089.888.63

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-5-15>

Резервы снижения частоты кесарева сечения в стационаре 3А уровня

Е.Ю. Лебеде́нко¹, А.В. Беспала́я², А.А. Михельсо́н¹, Т.Е. Феоктисто́ва¹, Х.Ю. Кормануко́в¹

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

²Пятигорский межрайонный родильный дом, Пятигорск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Elizaveta Yur'yevna Lebedenko, lebedenko08@mail.ru

Аннотация. Цель: обосновать резервы снижения частоты кесарева сечения в стационаре 3А уровня путём ретроспективного анализа родоразрешенных пациенток с применением классификации М. Робсона. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ 3771 истории родов пациенток, родоразрешённых в 2017 г. в ГБУ РО «Перинатальный центр». Пациентки были распределены по 10 группам по классификации М. Робсона. Накопление, систематизация информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (разработчик - IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (разработчик - StatSoft.Inc) и пакет MedCalc 20.027. **Результаты:** анализ способов родоразрешения показал, что из 3771 родов абдоминальным путём родоразрешены 2018 рожениц (53,2% от общего количества родов в 2017 г.). Детальный анализ показаний к кесареву сечению в каждой из групп по классификации М. Робсона позволил выявить истинный резерв по снижению общего уровня абдоминального родоразрешения в исследуемом учреждении. **Выводы:** с целью детального структурирования резервов снижения частоты кесарева сечения в конкретном учреждении и сравнительной оценки данного показателя между учреждениями родовоспоможения, помимо традиционного анализа по классификации М. Робсона, необходима разработка и внедрение единой формы анализа с учётом показаний к абдоминальному родоразрешению.

Ключевые слова: кесарево сечение, классификация М. Робсона, рубец на матке, индукция родов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лебеде́нко Е.Ю., Беспала́я А.В., Михельсо́н А.А., Феоктисто́ва Т.Е., Кормануко́в Х.Ю. Резервы снижения частоты кесарева сечения в стационаре 3А уровня. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):5-15. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-5-15.

Reserves for reducing the frequency of cesarean section in a level 3A hospital

E.Yu. Lebedenko¹, A.V. Bepalaya², A.A. Mikhelson¹, T. E. Feoktistova¹, H.Yu. Kormanukov¹

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

²Pyatigorsk Interdistrict Maternity Hospital, Pyatigorsk, Russia

Corresponding author: Elizaveta Yu. Lebedenko, lebedenko08@mail.ru

Abstract. Objective: to substantiate the reserves for reducing the frequency of cesarean section in a level 3 A hospital by retrospectively analyzing delivered patients using the M. Robson classification. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 3771 birth histories of patients delivered in 2017 at the Rostov State "Perinatal center" was carried out. The patients were divided into 10 groups according to M. Robson's classification. The results were processed using mathematical statistics methods using MS Excel 2010 software. **Results:** an analysis of delivery methods showed that out of 3,771 deliveries, 2018 women were delivered by abdominal delivery, which accounted for 53.2% of the total number of births in 2017. A detailed analysis of the indications for cesarean section in each of the groups according to M. Robson's classification revealed the true reserve for reducing the overall level of abdominal delivery in the studied institution. **Conclusions:** in order to structure in detail the reserves for reducing the frequency of cesarean section in a particular institution and to compare this indicator between maternity care institutions, in addition to the traditional analysis according to M. Robson's classification, it is necessary to develop and implement a unified form of analysis taking into account indications for abdominal delivery.

Keywords: cesarean section, M. Robson classification, scar on the uterus, induction of labor.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Lebedenko E.Yu., Bepalaya A.V., Mikhelson A.A., Feoktistova T.E., Kormanukov H.Yu. Reserves for reducing the frequency of cesarean section in a level 3A hospital. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):5-15. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-5-15.

Введение

Кесарево сечение (КС) — одна из наиболее распространённых операций в мире, частота которой в течение последних десятилетий остается стабильно высокой. В 1985 г. группа экспертов, созданная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), пришла к выводу, о том что нет оправдания тому, чтобы в каком-либо регионе частота КС была выше, чем 10–15% [1]. В 1990 году частота КС в мире составляла 6,7% [2]. По данным ретроспективного анализа 150 стран за период 1990 по 2014 гг., охватившего 96,1% живорождений в мире, доля абдоминальных родов возросла до 18,6% [2], а к 2018 г. их частота достигла 21,1% [3]. Прогноз роста частоты КС крайне неутешителен: при нынешних темпах в 2030 г. 28,5% женщин во всём мире будут родоразрешены с помощью КС (38 миллионов операций КС ежегодно). Варьировать этот показатель будет от 7,1% в странах Африки к югу от Сахары до 63,4% в Восточной Азии [3]. В России динамика частоты КС сопоставима с общемировыми трендами: в 2010 г. таковая составляла 22,3%, к 2022 г. отмечен рост до 31,2%¹.

В 2015 г. ВОЗ опубликованы следующие положения, относительно уровня оперативного родоразрешения в мире:

1. КС эффективно для спасения жизней матерей и младенцев, но только в тех случаях, когда оно требуется по медицинским показаниям.
2. На уровне населения частота КС, превышающая 10%, не связана со снижением материнской и перинатальной смертности.
3. КС может привести к серьёзным (а иногда и к необратимым) осложнениям, инвалидности или смерти, особенно при отсутствии условий и/или возможностей для надлежащего проведения безопасной операции и лечения хирургических осложнений. В идеале КС следует проводить только по медицинской необходимости.
4. Следует приложить все усилия для проведения КС только нуждающимся женщинам, а не стремиться к достижению определенного показателя.
5. Влияние частоты КС на другие исходы, такие как материнская и перинатальная заболеваемость, педиатрические исходы и психологическое или социальное благополучие, всё ещё остается неясным. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить влияние КС на ближайшие и отдалённые результаты².

Для оценки, мониторинга и сравнения показателей КС ВОЗ и Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) рекомендуют классификацию М. Робсона (КР)³ [4,5].

В Российской Федерации использование КР регламентировано письмом Минздрава России от 22.02.2022 №15-4/И/2-2832 «Рекомендации по внедрению, использованию и анализу отчёта по классификации операции кесарево сечение Робсона». КР представлена 10 взаимоисключающими и полностью инклюзивными группами,

которые позволяют классифицировать всех женщин, допущенных к родам.

В некоторых исследованиях используется модифицированная шкала М. Робсона. Так, в оригинальной статье «Шаг к лучшему аудиту: система классификации 10 групп М. Робсона для исходов, отличных от кесарева» для анализа частоты КС с 2002 года используется КР с подгруппами [6].

Медицинские показания к абдоминальному родоразрешению за последние 20 лет существенно расширились, более того, общемировым трендом стало КС по желанию женщины, без медицинских показаний [7,8,9].

Таким образом, сохраняющаяся высокая частота операции КС и ассоциированных с ней осложнений у беременных с оперированной маткой, неоднозначность выводов о резервах её снижения остаются значимой проблемой мирового здравоохранения конца первой четверти XXI в. Дискутабельным остаётся вопрос о том, является ли частота КС управляемым фактором.

Согласно рекомендациям ВОЗ, интерпретация отчёта по КР может дать полезную информацию о качестве сбора данных, типе населения, обслуживаемого учреждением родовспоможения, показателях КС в каждой группе и о том, как каждая из пациенток 10 групп способствует повышению общего уровня КС в медицинском учреждении.³ Полученные ВОЗ данные для сравнения вышеперечисленных показателей основаны на двух источниках: международном опыте применения КР с 1990 г. [5,10,11] и многоотрасловом обследовании состояния здоровья матерей и новорождённых ВОЗ (ВОЗ МСИ) [12,13]. Данное исследование было проведено в 370 медицинских учреждениях в 29 странах, в котором приняло участие более 275 000 женщин Африки, Азии, Восточного Средиземноморского региона и Латинской Америки в период с 1 мая 2010 г. по 31 декабря 2011 г. [14]. На основе этих исследований была представлена так называемая «эталонная популяция» (ЭП), в которую вошли пациентки из всех учреждений с низкими показателями КС и низким уровнем перинатальной смертности. Предполагалось, что в этих учреждениях количество операций, выполненных при отсутствии показаний было незначительным, материнские и перинатальные исходы были благоприятными. Среди этих медицинских учреждений 50-й перцентиль частоты КС составил 30%, а 50-й перцентиль показателя перинатальной смертности — 6,8 на 1000 живорождений.

ВОЗ регламентирует три шага для анализа отчета³:

1. Оценка качества данных,
2. Определение типа акушерской популяции,
3. Оценка частоты кесарева сечения.

Цель исследования — обосновать резервы снижения частоты кесарева сечения в стационаре ЗА уровня путем ретроспективного анализа родоразрешенных пациенток с применением классификации М. Робсона.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ 3771 историй родов пациенток, родоразрешённых в 2017 г. в ГБУ РО «Перинатальный центр». Пациентки были распределены в

1 Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. *Здравоохранение в России. 2023*. Стат. сб. Росстат. М.; 2023.

2 World Health Organization. *WHO Statement on Caesarean Section Rates*. WHO/RHR/15.02; 2015

3 World Health Organization. *Robson Classification: Implementation Manual*. 2017

10 групп по классификации М. Робсона. Накопление, систематизация информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (разработчик - IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (разработчик — StatSoft.Inc) и пакет MedCalc 20.027.

Результаты

В соответствии с рекомендациями ВОЗ³ проанализированы показатели стандартизированной формы «Таблица отчёта классификации Робсона» (табл. 1), оценка качества данных (табл. 2) и оценка типа популяции (табл. 3).

Анализ способов родоразрешения показал, что из 3771 родов абдоминальным путём родоразрешены 2018 рожениц, что составило 53,2% от общего количества родов в

Таблица / Table 1

Показатели стандартизированной формы «Таблица отчёта классификации Робсона» исследуемой когорты пациенток

Indicators of the standardized form "Robson Classification Report Table" of the studied cohort of patients

Группа / Group	Количество КС в группе / The number of CS in the group	Количество женщин в группе / Number of women in the group	Размер группы / Group size ¹	Частота КС в группе (%) / Frequency of CS group (%) ²	Абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%) / The absolute contribution of the group to the overall frequency of CS (%) ³	Относительный вклад каждой из групп в общую частоту КС (%) / The relative contribution in each of the groups to the overall frequency of CS (%) ⁴
I	191	813	21,6	23,5	5,0	9,5
II	291	324	8,6	89,8	7,7	14,4
III	38	815	21,6	4,7	1,0	1,9
IV	93	135	3,6	68,9	2,4	4,6
V	599	619	16,4	96,8	15,8	29,7
VI	120	125	3,3	96,0	3,2	5,9
VII	125	131	3,5	95,4	3,3	6,2
VIII	215	264	7,0	81,4	5,7	10,6
IX	47	47	1,2	100,0	1,2	2,4
X	299	498	13,2	60,0	7,9	14,8
Итого / Total	2018	3771	100	-	53,2	100

Примечание: ¹ — размер группы (%) = (количество женщин в группе / общее количество родоразрешённых женщин) × 100/ (%); ² — частота КС в группе (%) = (количество КС в группе / общее количество женщин в группе) × 100; ³ — абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%) = (количество КС в группе / общее количество родоразрешённых женщин) × 100; ⁴ — относительный вклад каждой из групп в общую частоту КС (%) = (количество КС в каждой группе / общее количество КС в учреждении).

Note: ¹ — group size = (number of women in the group / total number of delivered women) × 100 (%); ² — frequency of CS in group (%) = (number of CS in the group / total number of women in the group) × 100; ³ — the absolute contribution of the group to the overall frequency of CS (%) = (number of CS in the group / total number of delivered women) × 100; ⁴ — the relative contribution in each of the groups to the overall frequency of CS (%) = (the number of CS in each group / the total number of CS in institution) × 100.

Таблица / Table 2

Оценка качества данных
Assess quality of data

Показатель / Indicator	Рекомендуемый М. Робсоном / Recommended by M. Robson	Рекомендуемый ВОЗ («Эталонная популяция» МСИ) / Recommended by WHO (the "Reference Population" of the MCS)	Исследуемая когорта пациенток / The study cohort of patients
Размер группы IX / Size of group IX	Менее 1%	0,4%	1,2%
Частота КС в группе IX / The CS rate of group IX	100%	88,6%	100%

Таблица / Table 3

Оценка типа популяции
Assess type of population

Показатель / Indicator	Рекомендуемый М. Робсоном / Recommended by M. Robson	Рекомендуемый ВОЗ («Эталонная популяция» МСИ) / Recommended by WHO (the «Reference Population» of the MCS)	Исследуемая ко- горта пациенток / The study cohort of patients
Размер групп I+II / Group size I+II	35-42%	38,1%	30,2%
Размер групп III+IV / Group size III+IV	30%	46,5%	25,2%
Размер группы V / Group size V	Менее 10%	7,2%	16,4%
Размер групп VI+VII / Group size VI+VII	3-4%	2,7%	6,8%
Размер группы VIII / Group size VIII	1,5-2%	0,9%	7,0%
Размер группы X / Group size X	Менее 5%	4,2%	13,2%
Соотношение численности групп I и II / The ratio of the size of group I versus group II	2:1 или выше	3:1	2,5:1
Соотношение численности групп III и IV / The ratio of the size of group III versus group IV	> больше, чем 2:1	Коэффициент 6,3	Коэффициент 6
Соотношение численности групп VI и VII / The ratio of the size of group VI versus group VII	2:1	Коэффициент 0,8	Коэффициент 0,9

2017 г. Показатель перинатальной смертности, зачастую отражающий эффективность КС, составил 4,9%.

Доля группы IX (все женщины с одноплодной беременностью, поперечным или косым положением плода, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе) в исследуемой когорте пациенток составила 1,2%, что несколько превышало данный показатель как по рекомендациям М. Робсона, так и по данным ВОЗ (табл. 2). Это, вероятно, свидетельствует о концентрации пациенток, классифицированных в данную группу в стационаре уровня 3А, а не о низком уровне качества сбора данных.

Совокупная доля первородящих пациенток с одним плодом в головном предлежании, ≥ 37 недель, спонтанным началом родов, индукцией родов или КС до начала развития родовой деятельности (I+II группы по КР) составила 30,2%, что оказалось ниже такового показателя и в интерпретации М.Робсона, и в «Эталонной популяции ВОЗ» (табл. 3). Доля повторнородящих пациенток без предыдущего КС с одним плодом в головном предлежании, ≥ 37 недель, спонтанным началом родов индукцией родов или КС до начала развития родовой деятельности (III+IV группы по КР) также была более низкой — 25,2% (табл. 3).

Доля повторнородящих пациенток с одним или несколькими КС в анамнезе, одним плодом в головном предлежании, ≥ 37 недель (V группа по КР) составила 16,4% и превышала показатель, рекомендуемый М. Робсоном, в 1,6 раза, а также таковой в «Эталонной популяции ВОЗ» — в 2,3 раза (табл. 3). Доля всех перво- и повторнородящих с одним плодом в тазовом предлежании, включая женщин с одним или несколькими КС в

анамнезе (VI+VII группы по КР), была 6,8% и также была выше рекомендуемого М. Робсоном показателя в 1,7 раза и в 2,5 раза — значения «Эталонной популяции ВОЗ» (табл. 3). Наиболее выраженные отличия были получены при сравнительном анализе групп VIII (7%) и X (13,2%). Доля рожениц с многоплодной беременностью, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе (VIII группа по КР) и с одноплодной беременностью, головным предлежанием, <37 недель, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе (X группа по КР) более чем в 3,5 раза была выше рекомендуемых уровней.

Соотношение численности групп I и II (2,5:1), III и IV по КР (6:1) значимых отличий по сравнению с показателями, рекомендуемыми М.Робсоном и ВОЗ, не имело. Соотношение первородящих с одноплодной беременностью в тазовом предлежании к повторнородящим с анамнезом КС (VI и VII группы) составило 0,9, что было сопоставимо по уровню «Эталонной популяции ВОЗ» (0,8), но существенно отличалось от рекомендуемого М.Робсоном (2:1) (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что размер группы I+II, составивший 30,2% (менее 30–35%, характерного для большинства акушерских стационаров), демонстрирует преобладание повторнородящих пациенток, родоразрешённых за 2017 г. в исследуемом учреждении родовспоможения 3А уровня. Размер III+IV групп (25,2%), оказавшийся ниже традиционного уровня (30–40%), — результат высокой доли госпитализированных родильниц V группы 16,4%, то есть пациенток, ранее родоразрешённых путём КС. Размеры групп VI+VII (6,8%), VIII (7%) и X (13,2%), значительно отличающиеся

Таблица / Table 4

Анализ частоты КС
Assess caesarean section rates

Показатель / Indicator	Рекомендуемый М. Робсоном / Recommended by M. Robson	Рекомендуемый ВОЗ («Эталонная популяция» МСИ) / Recommended by WHO (the "Reference Population" of the MCS)	Исследуемая ко- горта пациенток / The study cohort of patients
Частота КС в группе I / CS rate for group I	Менее 10%	9,8%	23,5%
Частота КС в группе II / CS rate for group II	20-35,5%	39,9%	89,8%
Частота КС в группе III / CS rate for group III	Не более 3%	3%	4,7%
Частота КС в группе IV / CS rate for group IV	Выше 15 %	23,7%	68,9%
Частота КС в группе V / CS rate for group V	50-60%	74,4%	96,8%
Частота КС в группе VIII / CS rate for group VIII	60%	57,7%	81,4%
Частота КС в группе X / CS rate for Group X	30%	25,1%	60%

от эталонной популяции, свидетельствуют о правильной маршрутизации пациенток высокого перинатального и акушерского риска в исследуемый стационар 3А уровня.

Соотношение численности групп I и II по КР (2,5:1), групп III и IV (6:1) является прежде всего индикатором высокого качества сбора данных, а также демонстрирует преобладание пациенток со спонтанным началом родов над пациентками с индуцированными родами и родоразрешенными до начала родовой деятельности. Соотношение групп VI (все первородящие с одноплодной беременностью в тазовом предлежании) и VII (все повторнородящие с одним плодом в тазовом предлежании, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе) 0,9:1 говорит о преобладании среди анализируемой когорты повторнородящих женщин с тазовым предлежанием плода.

Таким образом, проведенный анализ показал преобладание в проанализированной популяции пациенток, относящихся к высокой группе перинатального и акушерского риска, что, вероятно, является одной из причин высокой частоты КС в данном учреждении родовспоможения 3А уровня (53,2%).

Оценка показателей КС в каждой из групп КР показала следующее (табл. 4).

В связи с тем, что частота КС в каждой из групп КР превосходила рекомендуемую М. Робсоном и ВОЗ (табл. 4) для выявления истинно резервных групп по снижению общего уровня абдоминального родоразрешения в исследуемом учреждении был проведен анализ показаний к КС в каждой группе.

В клинических рекомендациях (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика,

ведение послеоперационного периода» от 6 мая 2014 г., № 15-4/10/2-3190 показания к оперативному родоразрешению представлены 15 группами⁴.

С учётом того, что у ряда пациенток были показания, которые не относились ни к одной из этих групп, в рамках данного анализа была выделена 16 группа — «иные показания», которая включила в себя женщин, родоразрешённых в связи с развившимися аномалиями родовой деятельности, а также имеющих совокупность относительных показаний к оперативному родоразрешению, хориоамнионит (табл. 5).

2 (0,8%) пациентки в группе IIb по КР были родоразрешены в связи отсутствием эффекта от подготовки к родам в гестационном сроке 41 недель и более (группа показаний к КС 6). 1 (2,7%) пациентка в группе IIa по КР и 2 (0,7%) в группе X по КР были родоразрешены в связи с угрожающим или начавшимся разрывом матки (группа показаний к КС 9). Пациенток, родоразрешённых оперативным путём, в связи с некоторыми формами материнской инфекции (группа показаний к КС 14) в исследуемой когорте не было. 1 (0,5%) пациентка из группы I по КР и 1 (0,4%) пациентка из группы IIb по КР были родоразрешены оперативным путём в связи с имеющимися аномалиями развития плода (группа показаний в КС 15).

Полученные данные демонстрируют, что ведущим резервом снижения частоты оперативного родоразрешения являются пациентки из I–IV групп по КР. Так, в группу I по КР были классифицированы 813 пациенток, из них 191

4 Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода». 6.05.2014 г., N 15-4/10/2-3190

Таблица / Table 5

Показания к КС
Indications for CS

Показания к КС, группы / Indications for CS, groups	Характеристики / Characteristics
1	Предлежание плаценты: полное, неполное с кровотечением / <i>Placenta previa: complete, incomplete with bleeding</i>
2	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / <i>Premature detachment of a normally located placenta, абс., %</i>
3	Предыдущие операции на матке: два и более КС, одно КС в сочетании с другими относительными показаниями, миомэктомия (за исключением субмукозного расположения миоматозного узла и субсерозного на тонком основании), операции по поводу пороков развития матки в анамнезе / <i>Previous operations on the uterus: two or more CS, one CS in combination with other relative indications, myomectomy (except for the submucous location of the myomatous node and the subserous one on a thin base), operations for malformations of the uterus in the anamnesis</i>
4	Неправильные положения и предлежания плода: поперечное, косое положения, тазовое предлежание плода с предполагаемой массой 3600 г и более, а также тазовое предлежание в сочетании с другими относительными показаниями к КС, лобное, лицевое, высокое прямое стояние стреловидного шва / <i>Incorrect fetal position and presentation: transverse, oblique positions, pelvic presentation of the fetus with an estimated weight of 3600 g or more, as well as pelvic presentation in combination with other relative indications for CS, frontal, facial, high straight standing of the swept seam</i>
5	Многоплодная беременность, фето-фетальный трансфузионный синдром, при любом неправильном положении одного из плодов, тазовое предлежание 1-го плода / <i>Multiple pregnancies, feto-fetal transfusion syndrome, with any incorrect position of one of the fetuses, pelvic presentation of the 1st fetus; feto-fetal transfusion syndrome</i>
6	Беременность сроком 41 недель и более при отсутствии эффекта от подготовки к родам / <i>Pregnancy for a period of 41 weeks or more, the absence of the effect of preparation for childbirth</i>
7	Плодово-тазовые диспропорции: анатомически узкий таз II–III степени сужения, деформация костей таза, плодово-тазовые диспропорции при крупном плоде, клинический узкий таз / <i>Fetal-pelvic disproportions: anatomically narrow pelvis of II–III degree of narrowing, deformity of pelvic bones, fetal-pelvic disproportions in large fetus, clinical narrow pelvis</i>
8	Анатомические препятствия родам через естественные родовые пути, такие как опухоли шейки матки, низкое (шеечное) расположение большого миоматозного узла, рубцовые деформации шейки матки и влагалища после пластических операций на мочеполовых органах, в том числе зашивание разрыва промежности III степени в предыдущих родах / <i>Anatomical obstacles to childbirth through the natural birth canal: tumors of the cervix, low (cervical) location of the large myomatous node, scarring of the cervix and vagina after plastic surgery on the genitourinary organs, including suturing of the perineal rupture of the III degree in previous births</i>
9	Угрожающий или начавшийся разрыв матки, абс., (%) / <i>Threatening or incipient rupture of the uterus, abs., (%)</i>
10	Презеклампсия тяжелой степени, HELLP-синдром или эклампсия при беременности и в родах при отсутствии условий для родоразрешения per vias naturales / <i>Severe preeclampsia, HELLP syndrome or eclampsia during pregnancy and childbirth in the absence of conditions for delivery per vias</i>
11	Соматические заболевания, требующие исключения потуг: декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, осложнённая миопия, трансплантированная почка и др. / <i>Somatic diseases requiring the exclusion of attempts: decompensation of cardiovascular diseases, complicated myopia, transplanted kidney, etc.</i>
12	Дистресс плода, острая гипоксия плода в родах, прогрессирование хронической гипоксии во время беременности при «незрелой» шейке матки, декомпенсированные формы плацентарной недостаточности / <i>Fetal distress, acute fetal hypoxia in childbirth, progression of chronic hypoxia during pregnancy with an "immature" cervix, decompensated forms of placental insufficiency</i>
13	Выпадение пуповины / <i>Umbilical cord prolapse</i>
14	Некоторые формы материнской инфекции / <i>Some forms of maternal infection</i>

Таблица / Table 5 (окончание)

Показания к КС, группы / Indications for CS, groups	Характеристики / Characteristics
15	Некоторые аномалии развития плода: гастрошизис, омфалоцеле, крестцово-копчиковая тератома больших размеров и др. и нарушение коагуляции у плода / Some abnormalities of fetal development: gastroschisis, omphalocele, sacrococcygeal teratoma of large size, etc. and impaired coagulation in the fetus
16	Иные показания: аномалии родовой деятельности, совокупность относительных показаний к оперативному родоразрешению, хориоамниот, совокупность относительных показаний / Other indications: anomalies of labor activity, a set of relative indications for operative delivery chorioamniotic, a set of relative indications

Таблица 6 / Table 6

Показания к операции КС в исследуемой когорте пациенток
Indications for CS surgery in the study cohort of patients

Показания к КС / Indications for CS	Группы КР / CR groups											
	I	IIa	IIb	III	IVa	IVb	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	1(0,5%)		10(3,9%)			19(21,8%)	3(0,5%)	1(0,8%)	5(4,0%)	3(1,4%)	12(25,6%)	42(14,0%)
2	1(0,5%)		2(0,8%)	3(7,9%)		3(3,5%)		1(0,8%)	5(4,0%)	1(0,5%)		16(5,4%)
3	4(2,1%)		20(7,9%)	4(10,5%)		12(13,8%)	593(99,0%)	2(1,7%)	43(34,4%)	20(9,3%)	11(23,4%)	100(33,4%)
4			1(0,4%)					100(83,4%)	45(36,0%)		18(38,3%)	2(0,7%)
5									165(76,7%)			
6	1(2,7%)	2(0,8)										2(0,7%)
7	64(33,6%)	10(27,0%)	35(13,8%)	9(23,7%)	1(16,7%)	3(3,5%)			1(0,8%)	1(0,5%)		1(0,3%)
8	2(1,0%)		33(13,0%)	4(10,5%)	1(16,7%)	22(25,3%)				2(0,9%)	1(2,1%)	3(1%)
9												
10			7(2,7%)			1(1,1%)		4(3,3%)	4(3,2%)	4(1,8%)	1(2,1%)	48(16%)
11	16(8,4%)		25(9,8%)	2(5,3%)		2(2,3%)			1(0,8%)	1(0,5%)		2(0,7%)
12	47(24,6%)	6(16,2%)	49(19,3%)	6(15,8%)	1(16,7%)	11(12,6%)		10(8,3%)	18(14,4%)	12(5,6%)	2(4,3%)	53(17,7%)
13	1(0,5%)		2(0,8%)	2(5,3%)							1(2,1%)	2(0,7%)
14												
15	1(0,4%)		1,04%)									
16	54(28,3%)	20(54,1%)	67(26,4%)	8(21,0%)	3(50,0%)	14(16,1%)	3(0,5%)	2(1,7%)	3(2,4%)	6(2,8%)	1(2,1%)	28(9,4%)

(23,5%) родоразрешены оперативным путём (табл. 6). Одним из основных показаний к родоразрешению в группе I являлись плодово-тазовые диспропорции — 64 (33,6%). 56 (87,5%) пациенток были прооперированы в связи с развившимися в родах явлениями клинически узкого таза, 8 (12,5%) — в связи с развившейся родовой деятельностью и анатомическим сужением таза II–III степени. Иными показаниями к КС у 54 (28,3%) пациенток были аномалии развития родовой деятельности, не поддающиеся коррекции — первичная и вторичная слабости родовой деятельности, дискоординированная родовая деятельность. Из 47 пациенток (24,6%), родоразрешённых в связи

с дистрессом, в 41 случае (87,2%) клиническая картина сопровождалась выходом мекония в околоплодные воды; у 3 пациенток из данной группы новорождённые родились с оценкой по Апгар на 1 минуте менее 7 баллов.

В группу II по КР были включены 324 пациентки, из них оперативным путём родоразрешена 291 (89,8%) женщина. Общее число родильниц с индуцированными родами (группа IIa по КР) составило 70 (21,6%), из них 37 (52,8%) пациенток были родоразрешены оперативным путём. Основными показаниями к родоразрешению в группе IIa были развившиеся аномалии родовой деятельности (20 (54,1%)) и плодово-тазовые диспропорции

(10 (27%)). Высокая частота КС в группе II по КР связана с количеством женщин из группы IIb — 254 (78,3%). 67 (26,4%) пациенток в данной группе были родоразрешены по совокупности акушерских показаний, как отнесённые к группе «высокого» перинатального риска, не имевшие абсолютных показаний к оперативному родоразрешению ни со стороны матери, ни со стороны плода. У 33 (13%) пациенток из данной группы показанием к абдоминальному родоразрешению являлись анатомические препятствия к родам через естественные родовые пути, среди которых у 12 (36,3%) диагностированы рубцовые деформации шейки матки. В 35 (13,8%) случаях КС выполнено до развития регулярной родовой деятельности в связи с наличием анатомического сужения таза.

В группу III по КР было отнесено 815 женщин, из них 38 (4,7%) пациенток были родоразрешены КС. Основными показаниями к родоразрешению в данной группе являлись плодово-тазовые диспропорции (9 — 23,7%) и иные показания, а именно развившиеся аномалии родовой деятельности (8 — 21%).

Численность IV группы по КР составила 135 пациенток, из которых абдоминальным путём родоразрешены 93 (68,9%) женщины (табл. 6). Группа IVa представлена 48 (35,5%) пациентками, из них КС выполнено 6 (8,3%) роже-ницам, размер группы IVb — 87(64,4%), что и определяло высокий уровень КС в целом по IV группе. Ведущими показаниями к оперативному родоразрешению в группе IVb были анатомические препятствия к родам через естественные родовые пути — 22 (25,3%), предлежание плаценты — 19 (21,8%) и иные показания (пациентки, отнесённые в группы высокого акушерского и перинатального риска без наличия абсолютных показаний к КС) — 14 (16,1%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что одним из ведущих показаний к оперативному родоразрешению в группах I и III были тазово-головные диспропорции. Целесообразно у данной группы пациенток с целью снижения частоты оперативного родоразрешения рассмотрение вопроса о пре- и индукции родов в доношенном сроке гестации. Значимый вклад в общую частоту КС «вносят» пациентки, родоразрешённые по совокупности показаний (после ВРТ, отягощённый акушерско-гинекологический и соматический анамнез). Данная группа пациенток является резервом снижения частоты КС. Фактически это КС выполнено и по желанию пациентки, и с учётом врачебной

позиции (риск исков в случае неблагоприятного материнского и перинатального исхода). Резервом снижения частоты КС являются также пациентки с аномалиями развития родовой деятельности: все случаи абдоминального родоразрешения пациенток в связи с развившимися в родах аномалиями родовой деятельности необходимо анализировать с целью выявления упущенных возможностей и улучшения тактики ведения родов в конкретном учреждении.

С целью выявления различий в показаниях к оперативному родоразрешению в группах I+II и III+IV по КР был проведён сравнительный анализ статистических данных (табл. 7).

Проведённый сравнительный анализ показал, что в группах I+II по КР основанием к КС являлись «иные показания» — 141 (29,2%), — что статистически значимо ($p < 0,001$, $\chi^2 = 71,773$) отличалось от III+IV, в которых среди показаний преобладали анатомические препятствия к родам через естественные родовые пути — 27 (20,6%).

Как резерв снижения частоты оперативного родоразрешения рассматриваются пациентки из группы V по КР с одним рубцом на матке. В данную группу были классифицированы 619 пациенток, из них 599 (96,8%) родоразрешены оперативным путём. Был проведён анализ структуры данной группы по количеству рубцов на матке в исследуемой когорте пациенток. Наибольшую долю среди пациенток V группы по КР составляли родильницы с одним рубцом на матке — 392 (65,4%). Практически $\frac{1}{3}$ данной когорты женщин, а именно 177 (29,5%), имели два рубца на матке. Наименьшая доля пациенток V группы по КР были родоразрешены путём КС в связи с наличием трёх 28 (4,8%), четырёх и более рубцов на матке — 2 (0,3%) (табл. 8). У 3 (0,5%) пациенток с одним рубцом на матке основным показанием к КС было полное предлежание плаценты.

Стоит отметить, что если все роды у пациенток с одним рубцом на матке из группы V по КР при наличии условий и отсутствии противопоказаний будут проведены через естественные родовые пути, то показатель КС суммарно снизится на 10% (до 43,2%), что делает данную группу пациенток самым мощным резервом снижения абдоминального родоразрешения в стационаре ЗА уровня.

В VI и VII группах по КР было классифицировано 256 пациенток, из которых 245 (95,7%) были родоразрешены оперативным путём. Основным показанием к родоразрешению в VI группе были неправильные положения

Таблица / Table 7

Сравнительный анализ показаний к оперативному родоразрешению в группах I+II и III+IV
Comparative analysis of indications for CS in groups I+II and III+IV

Группы КР / CR groups	Показания к операции кесарева сечение / Indications for CS					
	Предлежание плаценты / Placenta previa, абс., (%)	Предыдущие операции на матке / Previous operations on the uterus, абс., (%)	Плодово-тазовые диспропорции / Fetal-pelvic disproportions, абс., (%)	Анатомические препятствия к родам через естественные родовые пути / Anatomical obstacles to childbirth through the natural birth canal, абс., (%)	Дистресс плода / Fetal distress, абс., (%)	Иные показания / Other indications, абс., (%)
I+II	11(2,3%)	24 (5,0%)	109 (22,6%)	35 (7,3%)	102 (21,2%)	141 (29,2%)
III+IV	19(14,5%)	16 (12,2%)	13 (10,0%)	27 (20,6%)	18 (13,7%)	25 (19,1%)

Таблица / Table 8

Количество предшествующих КС у пациенток V группы по КР
The number of previous CS in patients of group V according to the RC

Один рубец/ One scar*, абс., (%)	Два рубца/ Two scars*, абс., (%)	Три рубца/ Three scars*, абс., %	Четыре рубца/ Four scars*, абс., (%)
392 (65,4%)	177 (29,5%)	28 (4,8%)	2 (0,3%)

Примечание: * — на матке после КС.

Note: * — on the uterus after CS.

Таблица / Table 9

Количество предшествующих КС у пациенток X группы по КР
The number of previous CS in patients of group X according to CR

Один рубец / One scar*, абс., (%)	Два рубца / Two scars*, абс., (%)	Три рубца / Three scars*, абс., %	Четыре рубца / Four scars*, абс., (%)
52 (52%)	37 (37%)	10 (10%)	1 (1%)

Примечание: * — на матке после КС.

Note: * — on the uterus after CS.

плода (100 — 83,4%) и дистресс плода (10 — 8,3%), в группе VII — предыдущие операции на матке (43 — 34,4%), неправильные положения плода (45 — 36%), статистические различия между данными группами достоверны ($p < 0.001$, $\chi^2 = 60,384$). В группе VII одним из ведущих показаний к родоразрешению был рубец на матке.

В группу VIII по КР вошли 264 пациентки, из них абдоминально было родоразрешено 215 (81,4%) пациенток — 212 двоен и 3 тройни. Основным показанием к КС в данной группе являлись тазовое предлежание 1 плода (106 — 49,3%), неправильное положение 2 плода (52 — 24,1%), неправильное положение обоих плодов (7 — 3,2%), один и более рубцов на матке после предыдущих операций КС (20 — 10,2%). С учётом того, что выбор методов родоразрешения при многоплодии определяется многими факторами (гестационным сроком, степенью перинатального риска, количеством плодов, хориальностью и амниальностью, положением и предлежанием плодов, предполагаемым весом плодов, наличием осложнений данной беременности, состоянием матери, наличием информированного добровольного согласия) пациентки данной группы не могут быть отнесены в резерв снижения частоты абдоминального родоразрешения⁵.

В группу IX по КР включено 47 пациенток, которые в 100% случаев были родоразрешены путем КС. Согласно рекомендациям ВОЗ, частота КС в данной группе должна составлять 100%, так как в случае родов через естественные родовые пути женщина должна быть классифицирована в другие группы КР³. Основным показанием к КС в данной группе являлось изолированное поперечное положение плода (18 — 38,3%), рубец на матке после КС (11 — 23,4%), предлежание плаценты (12 — 25,6%).

Группа X по КР включала 498 пациенток, оперативным путём были родоразрешены 299 (60,0%). В данной группе наиболее существенный вклад в частоту КС внесли

беременные, прооперированные в связи с предыдущими операциями на матке (100 — 33,4%), дистрессом плода (53 — 17,7%), тяжёлой формой преэклампсии с отсутствием условий для родоразрешения через естественные родовые пути (48 — 16%), предлежанием плаценты (42 — 14%) и «иными показаниями» к КС (28 — 9,4%). Фактически единственным резервом в данной группе являются пациентки с одним рубцом на матке после КС. Проведённый анализ пациенток, родоразрешённых абдоминально в связи с предыдущими операциями на матке, представлен в таблице 9.

Средний гестационный срок пациенток из группы X с одним рубцом на матке после КС составил 34,7 недель. 19 (36,5%) плодов из данной группы имели низкую массу тела при рождении (НМТ), а именно <2500 г, у 33 (63,5%) масса тела при рождении была в пределах 2500–4000 гр. Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й и 5-й минутах была у 7 (13,4%) новорождённых. Основным показанием к родоразрешению у пациенток с дистрессом плода явились декомпенсированные формы фето-плацентарной недостаточности (45 — 84,9%) и острый интранатальный дистресс плода (8 — 15,1%).

Анализ показаний к оперативному родоразрешению, проведённый в каждой группе, объясняет определенную частоту КС в каждой группе и в целом по учреждению, что традиционно связано с концентрацией пациенток высокой группы риска по развитию акушерских осложнений и перинатальной патологии в стационаре 3А уровня.

Обсуждение

Традиционно для определения резервов снижения частоты абдоминального родоразрешения большинство исследователей применяют КР. Лишь немногие отечественные и зарубежные авторы в своих исследованиях с целью дифференцировки причин к абдоминальному родоразрешению проводят сравнительный анализ показаний к абдоминальному родоразрешению. При этом учитывают показания либо только к экстренному родоразрешению [15], либо сравнивают различный перечень

5 Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Многоплодная беременность», 2020

относительных причин. Так, в 2019 г. ретроспективный анализ 4357 истории родов пациенток из 13 государственных больниц Египта оценил только 12 показаний к КС [16]. В исследовании, проведенном в Нигерии (Университет Бэбкока) в 2023 г. у 447 пациенток проанализированы 14 показаний. В работе авторов из Эфиопии за двухлетний период (2020–2022 гг) исследованы как абсолютные, так и относительные показания к оперативному родоразрешению [17]. На наш взгляд, такой нестандартизированный подход не позволяет проводить сравнительный анализ показаний к выбору той или иной акушерской тактики, а также препятствует подотчетности и адекватной оценке тенденций способов родоразрешения как в отдельно взятых учреждениях родовспоможения, так и в условиях мониторинга показателя КС между стационарами.

Общепринятым резервом снижения частоты КС являются пациентки из групп I–IV по КР. Однако, как показал детальный анализ показаний к абдоминальному родоразрешению, в данных группах есть пациентки с абсолютными показаниями к КС: предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, рубец на матке после консервативной миомэктомии, анатомические препятствия к родам через естественные родовые пути, соматические заболевания, требующие исключения потужного периода, угрожающий или начавшийся разрыв матки, преэклампсия тяжелой степени, HELLP-синдром или эклампсия при беременности и в родах (при отсутствии условий родоразрешения через естественные родовые пути). Тем не менее в данной группе у ряда женщин взвешенный подход с адекватной оценкой перинатального риска может изменить акушерскую тактику и провести роды через естественные родовые пути. Это тщательный отбор пациенток для программированного родоразрешения и индукции родов, своевременная коррекция аномалий родовой

деятельности, отсутствие гипердиагностики дистресса плода. Именно эти пациентки из данных групп являются основным резервом снижения частоты КС.

Также значительным потенциалом для снижения частоты абдоминального родоразрешения в V группе по КР являются пациентки с одним рубцом на матке, у которых при отсутствии медицинских противопоказаний и наличии условий возможно проведение родов через естественные родовые пути. Пациенток из VII группы с тазовым предлежанием плода и отсутствием противопоказаний к выполнению наружного акушерского поворота плода также можно считать резервом снижения частоты КС, а в X группе таковыми являются беременные с одним рубцом на матке без иных нозологий, осложняющих течение беременности и родов.

По нашему мнению, только стандартизированный подход к аудиту показаний к КС в группах по КР является вектором лучших практик ведения родов: низкая доля КС в связи с аномалиями родовой деятельности, тазово-головными диспропорциями, дистрессом плода, применением ВРТ и/или совокупностью относительных показаний к КС.

Выводы

Полученные в результате проведенного анализа данные позволяют заключить, что, хотя КР и позволяет анализировать частоту КС в каждой группе, сравнивать её с другими стационарами с целью детального структурирования резервов снижения частоты абдоминального родоразрешения в конкретном учреждении и персонализированной сравнительной оценки данного показателя между учреждениями, помимо традиционного анализа по классификации М. Робсона, необходима разработка и внедрение единой стандартизированной формы анализа показаний к КС в каждой из групп классификации М. Робсона.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;2(8452):436–437. PMID: 2863457.
2. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>
3. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6):e005671. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>
4. FIGO Working Group On Challenges In Care Of Mothers And Infants During Labour And Delivery. Best practice advice on the 10-Group Classification System for cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;135(2):232–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.08.001>
5. Robson M. Classification of Caesarean Sections. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2002;12:23–39. <https://doi.org/10.1017/S0965539501000122>
6. Savchenko J, Ladfors L, Hjertberg L, Hildebrand E, Brismar Wendel S. A step towards better audit: The Robson Ten Group classification system for outcomes other than cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(7):827–835. <https://doi.org/10.1111/aogs.14350>
7. Torres JA, Domingues RM, Sandall J, Hartz Z, Gama SG, et al. Caesarean section and neonatal outcomes in private hospitals in Brazil: comparative study of two different perinatal models of care. *Cad Saude Publica*. 2014;30 Suppl 1:S1–12. (In English, Portuguese). <https://doi.org/10.1590/0102-311x0012981314>
8. D'Agostini Marin DF, Iser BPM. Robson classification system applied to the Brazilian reality. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(2):205. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.004>
9. Akadri AA, Imaralu JO, Salami OF, Nwankpa CC, Adepoju AA. Robson classification of caesarean births: implications for reducing caesarean section rate in a private tertiary hospital in Nigeria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05557-x>
10. Robson M, Hartigan L, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(2):297–308. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.09.004>
11. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(1):179–194. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0156>
12. Souza JP, Betran AP, Dumont A, de Mucio B, Gibbs Pickens CM, et al. A global reference for caesarean section rates (C-Model): a multicountry cross-sectional study. *BJOG*. 2016;123(3):427–436. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13509>
13. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of

- maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747-1755.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60686-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60686-8)
14. Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z; WHOMCS Research Group. The world health organization multicountry survey on maternal and newborn health: study protocol. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:286.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-286>
15. Гурьев Д.Л., Охалкин М.Б., Гурьева М.С., Кабанов И.В., Гурьева Д.Д., Асадова С.А. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона. *Доктор. Ру*. 2019;(4):8-13.
Guriev D.L., Okhapkin M.B., Gurieva M.S., Kabanov I.V., Gurieva D.D., Asadova S.A. Using the Robson Classification to Reduce Rates of Cesarean Section and Perinatal Loss in a 3A-Level Hospital. *Doctor.Ru*. 2019;(4):8-13. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13>
16. Elnakib S, Abdel-Tawab N, Orbay D, Hassanein N. Medical and non-medical reasons for cesarean section delivery in Egypt: a hospital-based retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):411.
<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2558-2>
17. Geze S, Tura AK, Fage SG, van den Akker T. Can the Robson 10 Group Classification System help identify which groups of women are driving the high caesarean section rate in major private hospitals in eastern Ethiopia? A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e047206.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047206>

Информация об авторах

Лебеде́нко Елизавета Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>; lebedenko08@mail.ru.

Беспала́я Ангелина Викторовна, заведующая организационно-методическим отделом, Пятигорский межрайонный родильный дом, Пятигорск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8891-0425>; angelina-koshka@yandex.ru.

Михельсон Артур Александрович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>.

Феоктисто́ва Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1591-2013>.

Кормануко́в Хачерес Юрьевич, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>.

Вклад авторов

Е.Ю. Лебеде́нко — формирование первичной гипотезы, разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;

А.В. Беспала́я — получение первичных данных, анализ данных, написание текста рукописи; оформление статьи;

А.А. Михельсон — получение первичных данных, анализ данных;

Т.Е. Феоктисто́ва — обзор публикаций по теме статьи;

Х.Ю. Кормануко́в — получение и анализ данных, оформление библиографии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>; lebedenko08@mail.ru.

Angelina V. Bepalaya, Head of the Organizational and Methodological Department, Pyatigorsk Interdistrict Maternity Hospital, Pyatigorsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8891-0425>; angelina-koshka@yandex.ru.

Artur A. Mikhelson, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8282-2248>.

Tatyana E. Feoktistova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1591-2013>.

Hacheres Yu. Kormanukov, 6th year student of the Faculty of Treatment and Prevention, Rostov State Medical University, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-6071-4396>.

Authors' contribution

E.Yu. Lebedenko — formation of the primary hypothesis, development of the research design, data analysis, writing the text of the manuscript;

A.V. Bepalaya — obtaining primary data, data analysis, writing the text of the manuscript; design of the article;

A.A. Mikhelson — obtaining primary data, analyzing data;

T.E. Feoktistova — review of publications on the topic of the article;

H.Yu. Kormanukov — data acquisition and analysis, bibliography design.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 27.06.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 13.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.09.2024

УДК: 616.89-008.441.13

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20>

Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя

Р.С. Ачуваков¹, И.С. Ефремов², Д.В. Бобрик¹, У.С. Ефремова¹, Р.А. Хакимова¹, А.Р. Асадуллин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

Контактное лицо: Ефремов Илья Сергеевич, efremovilya102@gmail.com

Аннотация. Цель: изучить ассоциацию однонуклеотидных вариантов гена CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя. **Материалы и методы:** проанализированы 399 пациентов (83 женщины (21%), 316 мужчин (79%)). Средний возраст пациентов составил 41,52±8,42 лет. Пациенты были разделены на две группы. Основная группа (пациенты, которые перенесли судорожный приступ в условиях стационара) — 108 пациентов (12 женщин (11%), 96 мужчин (89%)), группа сравнения — 291 пациент (71 (25%) женщина, 220 мужчин (75%)). Обследование пациентов проходило с февраля 2019 г. по август 2023 г. Лабораторное исследование включало сравнительное генетическое обследование двух групп пациентов: первая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя с судорожными припадками после отмены алкоголя (F10.2), вторая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) без судорожных припадков после отмены алкоголя. Статистическая обработка проводилась с применением Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (Хи-квадрат Пирсона), а также оценивался показатель отношения шансов для каждого из генотипов. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты:** при проведении частотного анализа встречаемости судорожных припадков после отмены алкоголя у носителей генотипа CC намного реже встречались судорожные припадки, чем у носителей других генотипов. **Заключение:** наличие в генотипе аллели T гена CLOCK ассоциировано с судорожными припадками после отмены алкоголя. Причём у носителей гомозиготного генотипа шанс встретить судорожные припадки выше, чем у носителей гетерозиготного.

Ключевые слова: алкоголизм, CLOCK, судорожные припадки, алкоголь, циркадные ритмы, синдром отмены алкоголя.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ачуваков Р.С., Ефремов И.С., Бобрик Д.В., Ефремова У.С., Хакимова Р.А., Асадуллин А.Р. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):16-20. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20.

Association of single nucleotide variants of the clock gene (rs1801260) with seizures after alcohol withdrawal

R.S. Achuvakov¹, I.S. Efremov², D.V. Bobrik¹, U.S. Efremova¹, R.A. Khakimova¹, A.R. Asadullin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²University of Science and Technology, Ufa, Russia

Corresponding author: Ilya S. Efremov, efremovilya102@gmail.com

Abstract. Objective: to study the association of single nucleotide variants of the CLOCK gene (rs1801260) and seizures after alcohol withdrawal. **Materials and methods:** 399 patients were analyzed, including 83 women (21%) and 316 men (79%). The average age of the patients was 41.52±8.42 years. The patients were divided into 2 groups. The main group (patients who suffered a seizure in a hospital setting) consisted of 108 patients, 12 women (11%), 96 men (89%), and the comparison group consisted of 291 patients, 71 (25%) women and 220 (75%) men. The examination of patients took place from February 2019 to August 2023. The laboratory study included a comparative genetic examination of two groups of patients: the first group — patients with alcohol dependence syndrome with seizures after alcohol withdrawal (F10.2); the second group — patients with alcohol dependence syndrome (F10.2) without seizures after alcohol withdrawal. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. During the frequency analysis, the criterion χ^2 (Pearson Chi-squared) was used, and the odds ratio for each of the genotypes was estimated. The differences were recognized as statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results: when conducting a frequency analysis of the occurrence of seizures after alcohol withdrawal, carriers of the CC genotype had seizures much less frequently than carriers of other genotypes. **Conclusion:** the presence of the T allele of the CLOCK gene in the genotype is associated with seizures after alcohol withdrawal. Moreover, carriers of the homozygous genotype have a higher chance of experiencing seizures than carriers of the homozygous genotype.

Keywords: alcoholism, CLOCK, seizures, alcohol, circadian rhythms, alcohol withdrawal syndrome.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Achuvakov R.S., Efremov I.S., Bobrik D.V., Efremova U.S., Khakimova R.A., Asadullin A.R. Association of single nucleotide variants of the clock gene (rs1801260) with seizures after alcohol withdrawal. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):16-20. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20.

Введение

Чрезмерное употребление алкоголя является одним из самых распространённых факторов риска для развития различных заболеваний. Несмотря на позитивную динамику снижения роста продаж алкогольных напитков в 2,5 раза за последние 10 лет, число пациентов с впервые поставленными диагнозами F10.0-F10.9 (психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя) на конец 2022 г. составило 37,0 пациента на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что из них на алкогольные психозы приходится 8,8 пациентов на 100 тыс. населения¹.

Одним из состояний, встречающихся у всех пациентов с алкогольной зависимостью средней стадии, является синдром отмены алкоголя. Под синдромом отмены алкоголя (СОА) понимают симптомокомплекс соматических (повышение артериального давления, температуры тела, потливость, тошнота, рвота и т.д.) и психических (дисфория, нарушение сна, тревога и т.д.) осложнений [1], проявляющихся во II и III стадии синдрома алкогольной зависимости после резкого и значительного снижения дозы или прекращения употребления спиртных напитков [2]. СОА может протекать в двух видах: неосложнённом (ограничивающимся соматической симптоматикой с нарушением эмоционально-волевой сферы психической деятельности) и осложнённом (включающим в себя алкогольный галлюциноз, алкогольный делирий и алкогольные судороги) [3].

Впервые такое понятие, как «алкогольные судороги», было введено немецким психиатром Эмилем Креплиным [4]. Судорожные припадки (СП), связанные с употреблением этилового спирта, преимущественно возникают у мужского пола [5], обычно спустя 6–72 часов с последнего употребления, зачастую без других проявлений СОА, состоящих из генерализованных тонико-клонических припадков с отсутствием парциального характера [6]. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от «классических» эпилептических припадков алкогольные не имеют закономерной смены фаз, они кратковременны и проявляются в меньшей степени, при этом память о приступе сохраняется [2]. К провоцирующим/предикторным факторам «алкогольных судорог» относят: пожилой возраст; черепно-мозговые травмы (ЧМТ); инфекции вирусного и бактериального происхождения; нарушения функций со стороны других органов, в особенности наличие неврологических заболеваний; обезвоживание; гипонатриемия

или гипокалиемия; повышенный уровень АСТ и ГГТ; низкие показатели тромбоцитов; имеющиеся в анамнезе ранее перенесённые приступы и другие осложнения СОА [6,7]. Однако не у всех пациентов с синдромом зависимости от алкоголя при СОА возникают СП.

Одной из возможных причин развития СП у пациентов с синдромом алкогольной зависимости может быть нарушения циркадного ритма, регулирующий основными гормоном эпифиза — мелатонином. Было доказано, что циркадный мелатонин совместно с другими системами (молекулярными, клеточными, энергетическими) регулирует эпигенетические процессы в нейронах. Мелатонин влияет на активность многих генов в центральной нервной системе (ЦНС): PER (Period Circadian Protein), BMAL (Brain and Muscle Arnt-Like protein.), CRY (Cryptochrome) и CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [8,9]. В проведённом Ефремовым И.С. и соавт. исследовании была обнаружена аллель С и генотип СТ полиморфного гена CLOCK (rs1801260). Полученные данные указывали на высокий риск нарушения сна у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, ассоциированный с CLOCK (rs1801260) [10]. Имеющиеся сведения о влиянии мелатонина на эпилептическую активность, нарушение сна у пациентов с алкогольной зависимостью и данные о роли гена CLOCK (rs1801260) в нарушении циркадного ритма позволяют предположить об их синергическом участии в развитии СП, что требует более подробного изучения ассоциации однонуклеотидных вариантов гена CLOCK (rs1801260) и СП при СОА.

Цель исследования — изучить ассоциацию однонуклеотидных вариантов гена CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя.

Материалы и методы

Было проведено лонгитюдное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, с судорожными припадками после приёма алкоголя и без таковых. Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя», соответствующего критериям МКБ-10; наличие в период госпитализации синдрома отмены алкоголя, осложнённого судорожными припадками; возраст от 18 до 55 лет; не менее 7 дней с момента госпитализации; период воздержания от употребления алкоголя не менее 7 и не более 30 дней. Критерии невключения: наличие на момент обследования синдрома отмены алкоголя; наличие у пациента зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; невозможность проведения интервьюирования

1 Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023: 171. Zdravooohranenie v Rossii. 2023: Stat.sb./Rosstat. M., 2023: 171. (In Russian)

по другим причинам; наличие в анамнезе судорожных припадков, не связанных с синдромом отмены алкоголя; предшествовавших алкоголизму; наличие коморбидной психической патологии: органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00-F09); расстройства шизофренического спектра (F20-F29); аффективные расстройства (F30-39); умственная отсталость (F70-F79); наличие соматической патологии в стадии обострения; наличие острого инфекционного заболевания; наличие в анамнезе черепно-мозговых травм; наличие выраженных когнитивных нарушений; выявление судорожных припадков, не связанных с употреблением алкоголя в течение года после включения. Критериями исключения из исследования стали отказ от участия в исследовании, выявление в процессе клиническое интервьюирование критериев невключения.

Согласно обозначенным критериям выборки, были проанализированы 399 пациентов (83 женщины (21%). 316 мужчин (79%)). Средний возраст пациентов составил $41,52 \pm 8,42$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа (пациенты, которые перенесли судорожный приступ в условиях стационара) — 108 пациентов, 12 женщин (11%), 96 мужчин (89%), и группа сравнения — 291 пациент (71 (25%) женщина, 220 (75%) мужчин). Исследование пациентов проходило с февраля 2019 г. по август 2023 г.

У всех пациентов были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического исследования, образцы были заморожены (-20°C) и транспортированы в центр молекулярной медицины УУНиТ (г. Уфа), где было проведено генотипирование. Пробоподготовка образцов крови для выделения ДНК осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической крови «Гемолифик» (АмплиСенс®). Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование генов CLOCK (rs1801260) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в

режиме реального времени (RT-PCR) на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании Синтол (г. Москва). Было проведено сравнительное генетическое обследование двух групп пациентов: первая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя с судорожными припадками после отмены алкоголя ($n=108$); вторая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя без судорожных припадков после отмены алкоголя ($n=291$).

Статистическая обработка проводилась с применением Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (Хи-квадрат Пирсона), а также оценивался показатель отношения шансов для каждого из генотипов. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов согласно Хельсинской декларации ВМА, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол №3 от 06.05.2021 г.).

Результаты

При проведении частотного анализа встречаемости судорожных припадков после отмены алкоголя у носителей различных генотипов были получены статистически значимые отличия в носительстве гена CLOCK ($p = 0,019$). Однако носители генотипа CC намного реже встречались судорожные припадки ($OR=0,12$), чем у носителей генотипа TT ($OR=1,557$) и TC ($OR=0,981$). Кроме того, наличие аллели T было ассоциировано с судорожными припадками после отмены алкоголя, наиболее проявляющимися в гомозиготном варианте. Результаты статистического анализа представлены в таблице 1.

Таким образом, можно сделать вывод о наличии взаимосвязи гена CLOCK и судорожных припадков после отмены алкоголя у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Таблица / Table 1

Судорожные припадки у носителей различных генотипов исследуемых генов Convulsive seizures in carriers of various genotypes of the studied genes

Группа / Group	CLOCK (rs1801260)				
	ТТ (абс., %)/ (abs., %)	ТС (абс., %)/ (abs., %)	СС (абс., %)/ (abs., %)	Аллель Т (абс., %)/ Allele T (abs., %)	Аллель С (абс., %)/ Allele C (abs., %)
Исследуемая группа / The study group	62 (57,4%)	45 (41,7%)	1 (0,9%)	169 (78,2%)	47 (21,8%)
Группа сравнения / Comparison group	135 (46,4%)	135 (46,4%)	21 (7,2%)	405 (69,6%)	177 (30,4%)
Отношение шансов / Odds ratio	1,557	0,981	0,12	1,571	0,636
Доверительный интервал / Confidence interval	0,997-2,432	0,62-1,553	0,016-9,904	1,087-2,271	0,44-0,92
p-value	0,019*			0,016*	
Хи-квадрат / Chi-square	7,979			5,842	

Примечание / Note: * — $p < 0,05$

Обсуждения

Обнаружение взаимосвязи вариантов гена *CLOCK* и судорожных припадков после отмены алкоголя дополняет уже представленные в литературе данные, так как ассоциация циркадных ритмов с припадками различного генеза широко описывается в исследованиях. Авторами показана взаимосвязь возбудимости нейронов и циркадных ритмов, реализуемая в первую очередь через активность рецепторов ГАМК, которая регулирует активность супрахиазматического ядра гипоталамуса [6,7]. С циркадным ритмом также ассоциированы судорожные припадки иного генеза, не вызванные отменой алкоголя, в частности эпилептические припадки, или, например, Udaya Seneviratne et al. (2017) указывают на роль цикла сон-бодрствование в возникновении психогенных неэпилептических припадков, патогенез которых на настоящий момент не изучен [4]. Таким образом, мы можем заподозрить участие гена *CLOCK* в регуляции судорожной активности без привязки к конкретному генезу.

Это делает изучение судорожных припадков после отмены алкоголя ещё более актуальной задачей для получения фундаментальных данных о судорожных припадках, а также дальнейшей персонализации помощи при судорогах.

Вывод

Наличие в генотипе аллели Т гена *CLOCK* ассоциировано с судорожными припадками после отмены алкоголя. Причём у носителей гомозиготного генотипа шанс встретить судорожные припадки выше, чем у носителей гомозиготного.

Соответствие принципам этики.

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов согласно Хельсинской декларации ВМА, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол №3 от 06.05.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Стуров Н.В., Варнакова Т.В. Общие особенности синдрома алкогольной абстиненции. *Трудный пациент*. 2008;6(11):51-54.
Sturov N.V., Varnakova T.V. Obshchie osobennosti sindroma alkohol'noj abstinencii. *Trudnyj pacient*. 2008;6(11):51-54. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 16898151 EDN: OFUIQV
- Генералов В.О., Федин А.И., Садыков Т.Р., Мишнякова Л.П., Казакова Ю.В., Амчеславская Е.В. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилепсии у лиц, злоупотребляющих алкоголем. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009;(5):45-48.
Generalov V.O., Fedin A.I., Sadykov T.R., Mishnyakova L.P., Kazakova YU.V., Amcheslavskaya E.V. Clinical-neurophysiologic specifications of epilepsy in patients with alcohol abuse. *Vestnik Bulletin of Russian State Medical University*. 2009;(5):45-48. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 14453908 EDN: MEHRFJ
- Сиволап Ю.П. Лечение синдрома отмены алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):150-155.
Sivolap Y.P. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):150-155. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061150>
- Максимова И.В., Березовская М.А., Коробицина Т.В. Особенности когнитивных расстройств у лиц, перенесших алкогольный психоз с судорожным припадком. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;6(96):85-87.
Maksimova I.V., Berезovskaya M.A., Korobicina T.V. Features of the cognitive disorders in people who have had alcoholic psychosis with convulsion seizures. *Siberian medical review*. 2015;6(96):85-87. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 25134022 EDN: VEAFFBN
- Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Ромашкин Р.А., Шурина А.В., Ясиновская Т.Н. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью. *Российский психиатрический журнал*. 2014;(6):41-50.
SHuvalov S.A., CHuprova N.A., Brodyanskij V.M., Romashkin R.A., SHChHurina A.V., YAsinovskaya T.N. Clinical and genetic risk markers of acute alcoholic psychosis and seizures in patients with alcohol dependence. *Russian journal of psychiatry*. 2014;(6):41-50. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 22831744 EDN: TFQHRZ
- Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Судорожные приступы на фоне отмены алкоголя (обзор литературы). *Наркология*. 2022;21(6):54-62.
Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Brun E.A., Sychev D.A. Alcohol-related seizures (literature review). *Narkologia [Narcology]* 2022;21(6):54-62. (In Russ.)
<https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.06.54-62>
- Кибитов А.О., Шувалов С.А. Генетические факторы риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков. *Вопросы наркологии*. 2012;(2):97-129.
Kibitov A.O., Shuvalov S.A. Geneticheskie faktory riska razvitiya ostryh alkohol'nyh psihozov i sudorozhnyh pripadkov. *Journal of addiction problems*. 2012;(2):97-129. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 17897730 EDN: PBRBIH
- Романчук Н.П., Пятин В.Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):71-85.
Romanchuk N., Pyatin V. Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(7):71-85. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
- Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Ген *Clock*, мелатонин и цикл "сон-бодрствование". *Генетика*. 2021;57(3):247-254.
Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Clock gene, melatonin, and the sleep-wake cycle. *Russian Journal of Genetics*. 2021;57(3):251-257. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31857/S0016675821030127>
- Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Ахметова Э.А., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):34-39.
Efremov I.S., Asadullin A.R., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Akhmetova E.A., et al. Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34-39.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-34-39>

Информация об авторах

Ачуваков Рустем Салаватович, соискатель кандидатской степени, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-9228-132X>; achuvakov.rustem@mail.ru.

Ефремов Илья Сергеевич, к.м.н., заместитель директора центра молекулярной медицины, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>; efremovilya102@gmail.com.

Бобрик Дарья Владимировна, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7090-2136>; dbobrik@internet.ru.

Ефремова Ульяна Сергеевна, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5513-2946>; gloshka01@mail.ru.

Хакимова Регина Айратовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4686-0690>; reggibdd@mail.ru.

Асадуллин Азат Раилевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; droar@yandex.ru.

Вклад авторов

Р.С. Ачуваков — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания;

И.С. Ефремов — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания.

Д.В. Бобрик — получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания;

У.С. Ефремова — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания;

Р.А. Хакимова — обзор публикаций по теме статьи;

А.Р. Асадуллин — разработка дизайна исследования, переработка её важного научного и интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Rustem S. Achuvakov, is a candidate for a PhD in the Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9228-132X>; achuvakov.rustem@mail.ru.

Ilya S. Efremov, Cand. Sci (Med.), University of Science and Technology, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>; efremovilya102@gmail.com.

Darya V. Bobrik, a resident of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7090-2136>; dbobrik@internet.ru.

Ulyana S. Efremova, a student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5513-2946>; gloshka01@mail.ru.

Regina A. Khakimova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4686-0690>; reggibdd@mail.ru.

Azat R. Asadullin, Dr. Sci (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; droar@yandex.ru.

Authors' contribution

R.S. Achuvakov — research design development; obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

I.S. Efremov — research design development; obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

D.V. Bobrik — obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

U.S. Efremova — writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; processing of its important scientific and intellectual content;

R.A. Khakimova — review of publications on the topic of the article;

A.R. Asadullin — research design development; processing of its important scientific and intellectual content.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.04.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 05.07.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 04.09.2024

УДК: 616-006.448
Краткое сообщение
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-21-30>

Гиперкальциемия при тяжёлом повреждении почек, дифференциальный диагноз

Н.А. Гафурова¹, Е.В. Горбатова¹, А.В. Стрелкова^{1,2}, А.В. Постоева¹

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

²Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова Уральского, Архангельск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Александровна Гафурова, rfvbhf@mail.ru

Аннотация. Гиперкальциемия — метаболическое состояние, характеризующееся повышением общей концентрации кальция в сыворотке крови, как правило, выше 2,6–2,65 ммоль/л. Распространённость гиперкальциемии в популяции, по данным пилотных скрининговых исследований, составляет около 1–3%, чаще всего гиперкальциемия является паратиреоид-зависимой. В большинстве случаев гиперкальциемия остается бессимптомной, а клинические проявления появляются лишь при повышении уровня общего кальция до 3,0–3,5 ммоль/л. Обнаружение у пациента гиперкальциемии позволяет врачу в первую очередь заподозрить патологию околощитовидных желез (первичный гиперпаратиреоз или злокачественные новообразования), когда под влиянием метастазов солидных опухолей происходит разрушение костной ткани. Представлен клинический случай выявления гиперкальциемии у пациентки в сочетании с тяжёлым почечным повреждением, артериальной гипертензией и многочисленными кистовидными просветлениями на рентгенограммах левого плечевого сустава. Определение концентрации интактного паратиреоидного гормона в пределах референсных значений позволило отвергнуть гиперпаратиреоз и провести расширенный дифференциально-диагностический поиск. В результате нефробиопсии установлен диагноз «Множественная миелома, миеломная нефропатия». Именно обнаружение гиперкальциемии, нехарактерной для терминальной стадии хронической болезни почек, и поиск её причины позволили в короткие сроки верифицировать диагноз множественной миеломы.

Ключевые слова: гиперкальциемия, хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз, множественная миелома.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гафурова Н.А., Горбатова Е.В., Стрелкова А.В., Постоева А.В. Гиперкальциемия при тяжёлом повреждении почек, дифференциальный диагноз. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):21-30. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-21-30.

Hypercalcemia in severe kidney failure, differential diagnosis

N.A. Gafurova¹, E.V. Gorbatova¹, A.V. Strelkova^{1,2}, A.V. Postoeva¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author: Natalya A. Gafurova, rfvbhf@mail.ru

Abstract. Hypercalcemia is a metabolic condition characterized by an increase in total serum calcium concentration above normal. The prevalence of hypercalcemia in the population is about 1–3% according to pilot screening trials, and hypercalcemia is most often parathyroid-dependent. In the majority cases hypercalcemia remains asymptomatic, and clinical features are appeared only when the level of total calcium rises to 3,0–3,5 mmol/l. Detection of hypercalcemia in a patient allows the doctor to suspect first the pathology of parathyroid glands - primary hyperparathyroidism or malignant neoplasms, when under the influence of metastases of solid tumors there is destruction of bone tissue. This paper presents a clinical case of hypercalcemia in a patient with severe kidney failure, arterial hypertension and multiple cystic lucencies on radiographs of the left shoulder joint. Determination of intact parathyroid hormone concentration within the reference range allows us to reject the hyperparathyroidism and do extend differential diagnostic search. The result of nephrobiopsy was the diagnosis of multiple myeloma, myeloma nephropathy. Unusual for terminal stage of chronic kidney disease hypercalcemia and searching of its cause allows to verify the diagnosis of multiple myeloma in a short period of time.

Keywords: hypercalcemia, chronic kidney disease, hyperparathyroidism, multiple myeloma.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Gafurova N.A., Gorbatova E.V., Strelkova A.V., Postoeva A.V. Hypercalcemia in severe kidney failure, differential diagnosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):21-30. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-21-30.

Введение

Оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена — важная составляющая обследования пациента с клинически значимой патологией почек. Развитие почечной недостаточности вносит изменения в жёсткую систему регуляции поддержания нормокальциемии, нарушая равновесие между поступлением кальция в организм (~1000 мг) и выделением его желудочно-кишечным трактом (~900 мг) и почками (~100 мг) (рис. 1) [1].

Так при хронической болезни почек (ХБП) уменьшение массы функционирующих нефронов сопровождается снижением гидроксирования в митохондриях клеток проксимальных канальцев почек 25-гидроксихолекальциферола в активную форму витамина D (1,25-дигидроксихолекальциферол) — кальцитриол. Это ограничивает всасывание кальция в кишечнике (в норме — ~350 мг/сут., рис. 1) и формирует адаптационные механизмы устранения гипокальциемии за счёт вторичного гиперпаратиреоза с сохранением обратной связи между уровнями кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) [2]. Развиваются системные нарушения минерально-костного обмена, обусловленные дефицитом витамина D, нарушением экскреции фосфатов, вторичным увеличением уровня ПТГ и гиперплазией клеток околощитовидных желез;

развитием кальциноза сосудов и мягких тканей в результате отложения в них фосфата кальция; нарушением обновления и минерализации костной ткани с превалированием резорбции [2].

Гиперкальциемия при ХБП развивается на стадии третичного гиперпаратиреоза (автономии паращитовидной железы/желез) или имеет иную этиологию и механизмы развития, как правило, ухудшая течение ХБП. К примеру, может являться следствием иммобилизации (в первые дни/недели), тиреотоксикоза, передозировки витамина Д, приёма тиазидоподобных диуретиков, паранеопластического процесса, первичного гиперпаратиреоза и др. (табл. 1) [3].

Острое почечное повреждение (ОПП), напротив, может первично сопровождаться гиперкальциемией, сопряжённой с относительным снижением почечного клиренса кальция.

Регуляция выделения кальция почками зависит от потребностей организма, но модифицировать почечные потери макроэлемента сложно. В норме лишь 60% кальция плазмы, не связанного с белками и фосфатами, проходит через почечный фильтр, но это довольно много — ~10 граммов кальция (9980 мг/сут.). Из этого количества 99% реабсорбируется: 65% — в проксимальных канальцах,

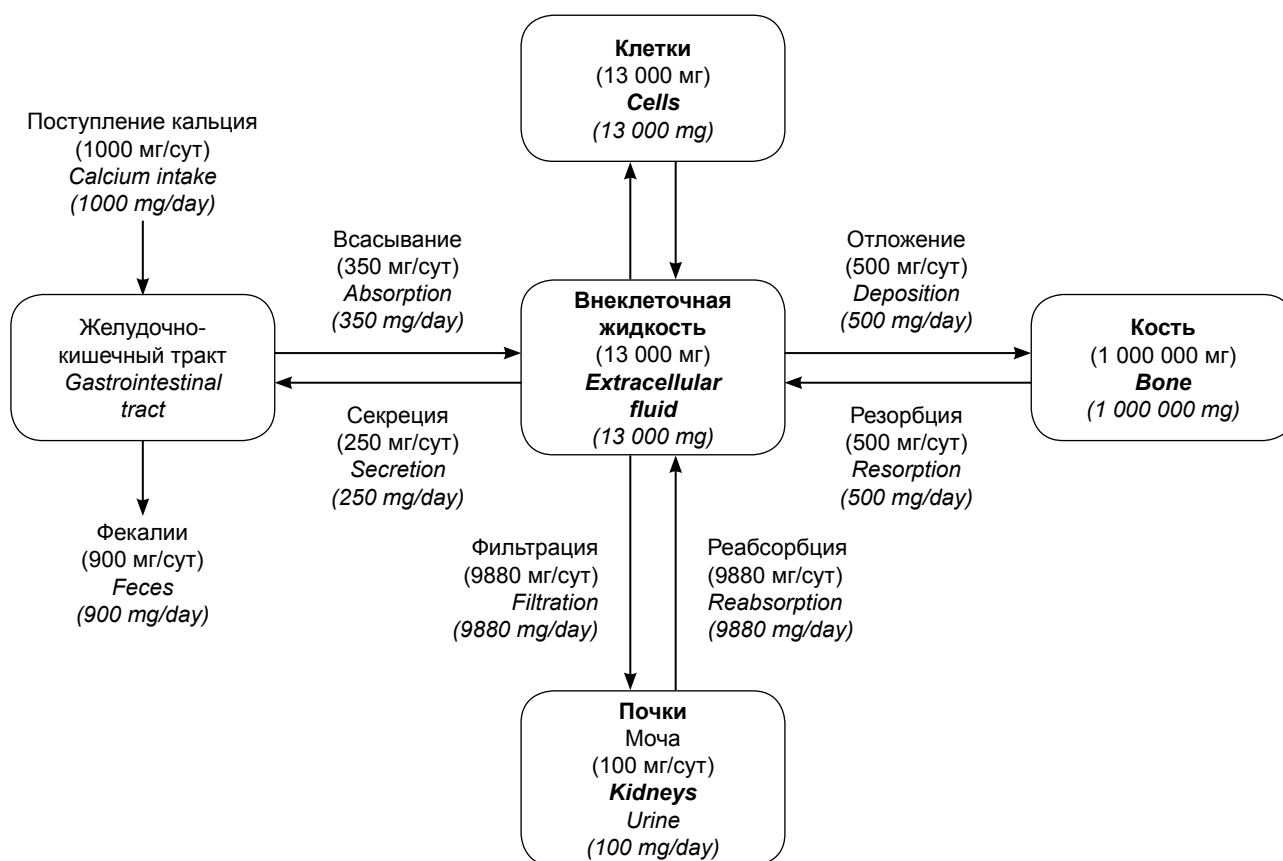


Рисунок 1. Распределение кальция между различными тканями и органами у человека, получающего 1000 мг кальция ежедневно (адаптировано из учебника «Медицинская физиология по Гайтону и Холлу». Пер. с англ.;

Под ред. В.И. Кобрина, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп.)

Figure 1. Calcium distribution between different tissues and organs in a person who receives 1000 mg of calcium daily (adapted from the Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (13th ed.))

Таблица / Table 1

Заболевания, ассоциированные с гиперкальциемией
Diseases associated with hypercalcemia

Повышенная резорбция костной ткани / Increased bone resorption	
Паратиреоид-зависимая гиперкальциемия / <i>Parathyroid hormone mediated hypercalcemia</i>	Спорадический первичный гиперпаратиреоз / <i>Sporadic primary hyperparathyroidism</i>
	Семейный / наследственный первичный гиперпаратиреоз / <i>Familial / inherited primary hyperparathyroidism</i>
	а) Множественные эндокринные неоплазии / <i>Multiple endocrine neoplasia</i>
	б) Семейный изолированный гиперпаратиреоз / <i>Familial isolated hyperparathyroidism</i>
	в) Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти / <i>Hyperparathyroidism jaw-tumor syndrome</i>
	г) Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (варианты CASR, GNA11, AP2S1 и так далее) / <i>Familial hypocalciuric hypercalcemia (CASR, GNA11, AP2S1 variants, etc)</i>
	д) Тяжёлый неонатальный первичный гиперпаратиреоз (вариант CASR) / <i>Neonatal severe hyperparathyroidism (CASR variant)</i>
Паратиреоид-независимая гиперкальциемия / <i>Non-parathyroid hormone mediated hypercalcemia</i>	Рак паращитовидной железы / <i>Parathyroid cancer</i>
	Третичный гиперпаратиреоз / <i>Tertiary hyperparathyroidism</i>
	Вызванный лекарственными препаратами — литий / <i>Drugs-induced — lithium</i>
	Злокачественные новообразования, приводящие к эктопической выработке ПТГ (редко) / <i>Malignancy ectopic parathyroid hormone production (rare)</i>
	Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия) / <i>Malignant neoplasms (paraneoplastic hypercalcemia)</i>
	а) Гуморальная гиперкальциемия злокачественных опухолей (секреция паратиреоидного гормон-родственного белка) / <i>Humoral hypercalcemia of malignancy (parathyroid hormone-related protein)</i>
	б) Остеолитические метастазы или миелома / <i>Osteolytic metastases or myeloma</i>
Повышенное всасывание в желудочно-кишечном тракте / <i>Increased gastrointestinal absorption</i>	Имобилизация / <i>Immobilization</i>
	Гипервитаминоз витамина А / <i>Hypervitaminosis of vitamin A</i>
	Гипертиреоз / <i>Hyperthyroidism</i>
	Приём лекарственных препаратов — терипаратид, абалопаратид, рикошетный остеолит после отмены деносумаба / <i>Drugs-induced — teriparatide, abaloparatide, rebound after denosumab discontinuation</i>
	Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена (вариант активации PTH1R) / <i>Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia (activating PTH1R variant)</i>
	Гуморальная гиперкальциемия доброкачественного характера (секреция паратиреоидоподобного белка доброкачественной тканью) / <i>Humoral hypercalcemia of benignancy (parathyroid hormone-related protein secretion by benign tissue)</i>
	Гипервитаминоз витамина D / <i>Hypervitaminosis of vitamin D</i>
Опосредованное витамином D / <i>Vitamin D mediated</i>	Опосредованный 1,25(ОН)2D3 / <i>1,25-dihydroxyvitamin D mediated</i>
	а) Гематологические злокачественные новообразования (повышение активности 1 α -гидроксилазы) / <i>Hematologic malignancies (increased 1α-hydroxylase activity)</i>
	б) Гранулематозные болезни / <i>Granulomatous disorders</i>
	– Инфекционные — туберкулёз, болезнь кошачьих царапин, гистоплазмоз, криптококкоз, кандидоз, проказа, пневмоцистоз и т.д. / <i>Infectious — tuberculosis, cat-scratch disease, histoplasmosis, cryptococcosis, candidiasis, leprosy, pneumocystosis, etc</i>
	– Воспалительные — саркоидоз, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, синдром Блау, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и т.д. / <i>Inflammatory — sarcoid, Wegener granulomatosis, Crohn disease, Blau syndrome, Langerhans cell histiocytosis, etc</i>
	Инородное тело — силикоз, тальк, лечение палочки Кальметта-Герена, бериллиоз, парафиновое масло / <i>Foreign body — silicosis, talc, bacille Calmette-Guérin therapy, berylliosis, paraffin oil</i>
	Другие причины / <i>Other causes</i>
	а) подкожный адипонекроз новорождённых / <i>subcutaneous fat necrosis of the newborn</i>
	б) липоидная пневмония / <i>lipoid pneumonia</i>

Таблица / Table 1 (окончание)

Не связанное с витамином D / <i>Non-vitamin D mediated</i>	Лактазная недостаточность / <i>Lactase deficiency</i>
	Сахарозо-изомальтазная недостаточность / <i>Sucrase-isomaltase deficiency</i>
Влияние на почечный клиренс/реабсорбцию кальция / <i>Effect on renal clearance/reabsorption of calcium</i>	
	Приём тиазидов / <i>Drugs-induced – thiazides</i>
	Молочно-щелочной синдром (поступление избыточного количества карбоната кальция) / <i>Milk-alkali syndrome (concomitant with excess calcium carbonate ingestion)</i>
	Острая почечная недостаточность / <i>Acute kidney failure</i>
	Синдром Барттера (в первую очередь гипокалиемия) / <i>Bartter syndrome (especially hypokalemia)</i>
	Надпочечниковая недостаточность / <i>Adrenal insufficiency</i>
Другой или неясный механизм / <i>Other or unclear mechanism</i>	
Снижение депонирования кальция в скелете / <i>Reduced deposition of skeletal calcium</i>	Адинамическая костная болезнь / <i>Adynamic bone disease</i>
	Гипофосфатазия / <i>Hypophosphatasia</i>
Перераспределение / <i>Redistribution</i>	Рабдомиолиз / <i>Rhabdomyolysis</i>
Другие заболевания и состояния / <i>Other diseases and conditions</i>	Акромегалия / <i>Acromegaly</i>
	Феохромоцитома / <i>Pheochromocytoma</i>
	Кетогенная диета / <i>Ketogenic diet</i>
	Почечный канальцевый ацидоз / <i>Kidney tubular acidosis</i>
	COVID-19 / <i>COVID-19</i>
	Синдром Вильямса (генетический дефект синтеза эластина) / <i>Williams syndrome (genetic defect of elastin synthesis)</i>
Лекарственные препараты / <i>Drugs</i>	Теофиллин / <i>Theophylline</i>
	Фоскарнет / <i>Foscarnet</i> ,
	Омепразол / <i>Omeprazole</i>
	Ингибиторы ароматазы / <i>Aromatase inhibitors</i>
	Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа / <i>Sodium-glucose cotransporter 2 protein inhibitors</i>
	Ингибиторы иммунных контрольных точек / <i>Immune checkpoint inhibitors</i>
	Гранулы сульфата кальция / <i>Calcium-sulfate beads</i>

ПТГ-независимо; 25–30% — в петле Генле, 4–9% — в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Лишь 1% (или 100 мг/сут.) составляют потери с мочой, что в 9 раз меньше, чем через желудочно-кишечный тракт. К факторам, снижающим выделение кальция, относят высокий уровень ПТГ, гиповолемию, гипотонию, гиперфосфатемию, метаболический алкалоз, приём витамина D3. Повышают выделение кальция низкий уровень ПТГ, большой объём внеклеточной жидкости, артериальная гипертензия (АГ), гипофосфатемия и метаболический ацидоз. Как правило, наличие/отсутствие гиперкальциемии при ОПП обусловлено этиологией ОПП.

Целью публикации является представление случая обнаружения гиперкальциемии у пациентки, обследованной в связи с тяжёлым поражением почек, манифестировавшим спустя ~8 недель после перенесённой коронавирусной инфекции, и последующего диагностического поиска её причины.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 64 года, была доставлена родственником в приёмный покой городской клинической больницы с жалобами на слабость, снижение диуреза в течение 2 дней, отёчность правой голени, боль в правой малоберцовой и большеберцовой костях. С диагнозом «Тромбоз суральных вен правой голени» была госпитализирована в хирургическое отделение для наблюдения и дообследования.

Из анамнеза: ухудшение состояния отмечала в течение месяца общую слабость, одышку, отсутствие аппетита, снижение диуреза, повышение артериального давления (АД) до 220 мм рт. ст. Пациентка связывала данные симптомы с астенией после перенесённой инфекции SARS-CoV-2. За медицинской помощью не обращалась даже после падения, в результате которого считала, что сломала руку и была вынуждена фиксировать конечность козырьком. Два дня назад отметила увеличение отёка правой

голении и общей пастозности; резко сократилось количество мочи, усилился болевой синдром в правой ноге. Сын женщины привез её в приёмный покой.

Пациентка Т. — неработающий пенсионер, группы инвалидности нет, проживала в сельской местности. С 23-летнего возраста отмечала повышение АД до высоких цифр; бессистемно принимала иАПФ и дигидропиридиновые антагонисты кальция. В анамнезе 2 беременности, 2 родов, менопауза с 50 лет, однако в 57 в связи с симптомной миомой была выполнена экстирпация. Тогда же, 7 лет назад, установлен диагноз «СД 2 типа», была назначена терапия метформином в дозе 2000 мг в сутки. За 2 месяца до госпитализации пациентка перенесла инфекцию SARS-CoV-2 без госпитализации; получала противовирусные и жаропонижающие препараты. Субъективно пациентка считала, что перенесла коронавирусную инфекцию легко.

В хирургическом отделении состояние пациентки было расценено как состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, в личности, времени и пространстве ориентирована. Беспокоила слабость, аппетит снижен, отмечала тошноту, рвоты не было. Кожный покров чистый, сухой. Температура — 36,6°C. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались, частота дыхания — 20 в минуту (SpO_2 — 95%). АД — 250/110–160/70 мм. рт. ст., ЧСС — 57–70 в минуту. Тоны сердца ритмичны, приглушены, шумы не выслушивались, акцент — 2 тона на аорте. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижние

конечности обычного цвета, тёплые на ощупь, отмечался умеренный отёк правой голени (+1 см), пальпация умеренно болезненная, чувствительность сохранена. Пульс на магистральных артериях нижних конечностей определялась на всех уровнях. Движения в голеностопном и коленном суставах в полном объёме. Левая верхняя конечность «висящая», фиксирована косынкой. Рука теплая, розовая. Рост — 156 см, вес — 100 кг. ИМТ — 41,09 кг/м². Диурез — 400 мл.

В результате обследования вероятность наличия тромбоза глубоких вен нижних конечностей по клиническим признакам была определена как низкая.

При лабораторном обследовании были выявлены критическая гиперазотемия (мочевина — 44,4 ммоль/л, креатинин — 919 мкмоль/л) и метаболический (лактат-) ацидоз (рН — 7,21, BE — 13,8 ммоль/л, лактат — 10,7 ммоль/л), калий — 5,23 ммоль/л, натрий — 135 ммоль/л (динамика показателей азотемии и кислотно-щелочного равновесия в период госпитализации представлена в таблице 2). В общем анализе мочи незначительная протеинурия: относительная плотность мочи — 1,009, цвет мочи соломенный, моча прозрачная, рН — 5,00, белок — 0,5 г/л, глюкоза не обнаружена, лейкоциты не обнаружены, эритроциты — 0,3 мг/л.

Было проведено УЗИ почек. Правая почка: положение обычное, контур неровный, нечёткий, размеры — 12,3×6,2 см, толщина паренхимы — 1,2 см, структура паренхимы уплотнена, пирамидки выражены, полостная

Таблица / Table 2

Динамика показателей азотемии и кислотно-щелочного равновесия в период госпитализации
Dynamics of indices of azotemia and acid-base balance during hospitalization

	1-е сутки <i>First 24 hours</i>	2–4-е сутки <i>Second to fourth day</i>	5–14-е сутки (отделение нефрологии) <i>5–14 days (nephrology department)</i>	15–28-е сутки (отделение нефрологии и выписки) <i>15–28 days (nephrology department and discharge from the hospital)</i>
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	981	951	565	599
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, μmol/L</i>	47,2	45,5	29,7	10,9
рН	7,25	7,26	7,33	7,37
Бикарбонат актуальный, ммоль/л <i>sHCO, μmol/L</i>	12,5	15,3	23,3	22,9
Стандартный избыток оснований, BE, ммоль/л <i>Base excess, BE, μmol/L</i>	-15,9	-11,5	-0,9	-1,1
Лактат, ммоль/л <i>Lactate, μmol/L</i>	10,7	2,4	1,4	1,2
Калий, ммоль/л <i>Potassium, μmol/L</i>	5,3	5,0	5,0	4,6
Натрий, ммоль/л <i>Sodium, μmol/L</i>	135	138	135	134
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, μmol/L</i>	5,2	6,3	5,5	6,9

система расширена за счёт чашек до 0,8 см, лоханки — 2,2×2,0 см. Левая почка: положение обычное, контур неровный, нечёткий, размеры — 12,4×6,5 см, толщина паренхимы — 1,7 см, структура паренхимы уплотнена, пирамидки выражены, полостная система расширена за счёт чашек — до 0,9 см, лоханки — 2,3×2,0 см, мочевой пузырь пустой. Отмечено некоторое расширение чашечно-лоханочной системы и после осмотра урологом, с учётом противопоказаний (гиперазотемия) для внутривенной урографии была выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) почек, исключившая обструктивную нефропатию как причину тяжёлого поражения почек.

В связи с выраженной гиперазотемией, лактатацидозом (табл. 2) и неконтролируемой АГ пациентка была переведена в отделение реанимации, где были начаты сеансы гемодиализа. Через сутки на фоне лечения нормализовался уровень лактата и стабилизировались гемодинамические показатели. Диурез редуцирован.

На 5-е сутки пациентка была переведена в отделение нефрологии с диагнозом «Нефропатия неуточнённая. Тяжелое ОПП на фоне ХБП».

Дальнейшие диагностические мероприятия были направлены на уточнение этиологии тяжёлого почечного повреждения. Пациентка отрицала приём холекальциферола, однако сообщала об эпизодическом приеме препаратов НПВС по поводу болевого синдрома и регулярном — метформина, — что, безусловно, могло послужить причиной острого почечного повреждения (ОПП) и лактатацидоза, но «идеальный» уровень гликированного гемоглобина (5,3%) на монотерапии бигуанидами отрицал возможность развития диабетической нефропатии. Не было также признаков «вторично-сморщенной почки» на фоне длительной неконтролируемой АГ.

Данные лабораторного и инструментального обследования в отделении нефрологии

В общем анализе крови лейкоциты — $9,28 \times 10^9/\text{л}$ (N $3,9\text{--}9,0 \times 10^{12}/\text{л}$), эритроциты — $3,17 \times 10^{12}/\text{л}$ (N $3,6\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин — 77 г/л (N 120–140 г/л), СОЭ — 28 мм/час, остальные показатели были в пределах референсных значений.

В общем анализе мочи при суточном диурезе не более 200 мл белок — 1,0 г/л (N до 0,033 г/л), эритроциты — 0,30 мг/л (N менее 0,2 мг/л), остальные показатели так же в пределах референсных значений.

В биохимическом исследовании крови отмечалось снижение уровня мочевины и креатинина (табл.2).

Сохранялся чуть сниженный уровень натрия (133,2 ммоль/л, N 136–146 ммоль/л), нормокалиемия — 4,63 ммоль/л (N 3,4–4,5 ммоль/л), показатели мочевой кислоты — 267,57 мкмоль/л (N 140–310 мкмоль/л), щелочной фосфатазы — 55 Ед/л (N 35–104 Ед/л). Трансаминаза в норме: АЛТ — 14 Ед/л (N 5–30 Ед/л), АСТ — 25 Ед/л (N 5–31 Ед/л). Снижен уровень общего белка (58,4 г/л, N 60–83 г/л) при сохранном уровне альбумина 41,1 г/л (N 32–52 г/л). Высокие показатели ферритина (372,7 нг/мл, N 10–120 нг/мл) на фоне анемии и дефицита железа (7,9 мкмоль/л). СРБ — 7,0 мг/л. СКФ по CKD-EPI — 6,32 мл/мин./1,73 м².

Профиль липидов свидетельствовал о дислипидемии, ассоциированной с метаболическим синдромом:

холестерин — 5,78 ммоль/л (N до 5,2 ммоль/л), триглицериды — 2,71 ммоль/л (N до 1,71 ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,47 ммоль/л (N 1,2–1,55 ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности — 3,41 ммоль/л (N до 2,59 ммоль/л).

Выявлена гиперкальциемия (2,95 ммоль/л, N 2,02–2,6 ммоль/л), уровень фосфора на верхней границе нормы (1,41 ммоль/л, N 0,81–1,45 ммоль/л). Кальций, скорректированный по альбумину, — 2,93 ммоль/л. Пациентке было выполнено определение интактного ПТГ (32,21 пг/мл, N 15–65 пг/мл), он был в норме, что исключило наличие классического вторичного гиперпаратиреоза при ХБП в сочетании с иной причиной гиперкальциемии, как и любого другого гиперпаратиреоза.

Однако заключение рентгенолога по снимкам левого плечевого сустава свидетельствовало об изменениях структуры костей, сходных с почечной остеодистрофией: были выявлены признаки снижения плотности костной ткани за счёт остеопороза, многочисленные кистовидные просветления левой плечевой кости, деформация верхней 1/3 диафиза плечевой кости (консолидированный перелом?); аналогичные изменения левой лопатки, ключицы, ребер на видимом протяжении; достоверных свежих костно-травматических изменений не обнаружено; соотношение в суставе допустимое (рис. 2).

Почечная остеодистрофия — это нарушение костной морфологии у пациентов с ХБП, являющееся одной из характеристик скелетного компонента системных нарушений минеральных и костных нарушений [4]. Наличие фиброзного остеоита в сочетании с гиперкальциемией предполагает почечную остеодистрофию с высоким костным метаболизмом на фоне гиперпаратиреоза, чего не оказалось у этой пациентки.

При СКТ брюшной полости также были выявлены признаки остеопороза поясничного отдела позвоночника

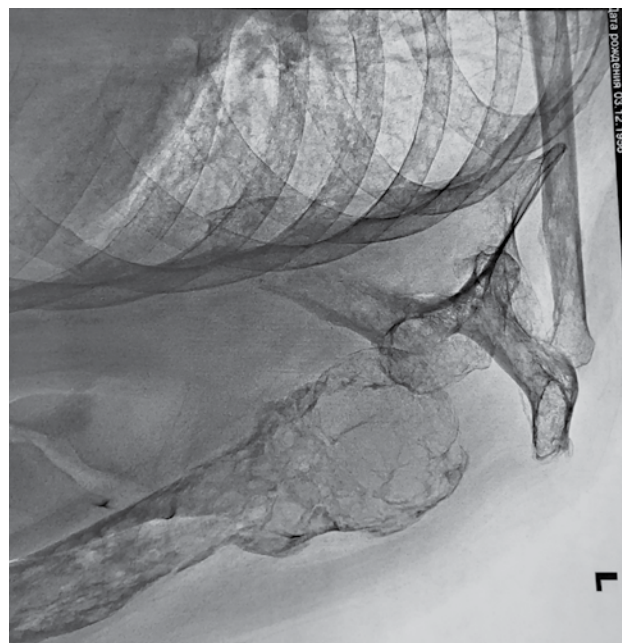


Рисунок 2. Рентгенография левого плечевого сустава
Figure 2. Radiography of the left shoulder joint

Таблица / Table 3

Наиболее распространённые виды опухолей и соответствующий им патогенетический механизм, приводящий к развитию гиперкальциемии
The most common types of tumors and their corresponding pathogenetic mechanism leading to the development of hypercalcaemia

Злокачественная гуморальная гиперкальциемия (секреция паратгормонподобного белка) / Humoral hypercalcaemia of malignancy (parathyroid hormone-related protein)	Бронхиальный карциноид / Bronchial carcinoid
	Почечно-клеточный рак / Renal cell carcinoma
	Опухоли мочеполовой системы / Tumors of the urogenital system
	Карциномы яичников / Ovarian carcinomas
	Неходжкинские лимфомы / Non-Hodgkin's lymphomas
	Карциномы молочных желез / Mammary gland carcinomas
	Сквамозно-клеточная карцинома / Squamous cell carcinoma
	Хронический миелоидный лейкоз / Chronic myeloid leukemia
Остеолитические метастазы / Osteolytic metastasis	Карциномы молочных желез / Mammary gland carcinomas
	Множественная миелома / Multiple myeloma
	Лейкемия / Leukemia
	Лимфомы / Lymphomas
Эктопическая секреция кальцитриола / Ectopic secretion of calcitriol	Неходжкинские лимфомы / Non-Hodgkin's lymphomas
Эктопическая секреция паратиреоидного гормона / Ectopic secretion of parathyroid hormone	Карцинома яичников / Ovarian carcinomas
	Рак бронхов / Bronchial cancer
	Нейроэндокринные опухоли / Neuroendocrine tumors
	Карциномы щитовидной железы / Thyroid carcinomas
	Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer

и нижних грудных позвонков. При СКТ органов малого таза обнаружены признаки остеопороза в костях таза.

На основании данных обследования был установлен предварительный диагноз «Нефропатия неуточнённая. Тяжёлое острое почечное повреждение. Заместительная почечная терапия. Паратиреоид-независимая гиперкальциемия. Анемия средней (общий гемоглобин — 77,00 г/л) степени тяжести. Осложнённый тотальный остеопороз. Артериальная гипертензия 3 степени».

Таким образом, нормальный уровень ПТГ исключил гиперпаратиреоз как причину патологии костной ткани и переключил дальнейший диагностический поиск на уточнение генеза гиперкальциемии, в первую очередь паранеопластического, конкурирующего по частоте встречаемости с первичным гиперпаратиреозом 0,86–1% [5].

Наиболее распространённые виды опухолей и соответствующий им патогенетические механизмы, вызывающий гиперкальциемию, представлены в таблице 3 [6]. У пациентки описанные выше изменения структуры костей позволили в первую очередь заподозрить остеолитические метастазы.

В рамках исключения миеломы выполнено определение белковых фракции крови методом электрофореза: общий белок — 58,4 г/л, альбумины — 58,2% (N 55,80–66,10 %), а1-глобулины — 6,4% (N 2,90–4,90%), а2-глобулины — 12,1% (N 7,10–11,80%), b1-глобулины — 6,1% (N 4,70–7,20%), b2-глобулины — 3,8% (N 3,20–6,50%),

g1-глобулины — 13,4% (N 11,10–18,80%); выявлен легкий сдвиг в сторону а1- и а2-глобулинов; при последующем иммунотипировании обнаружены свободные каппа лёгкие цепи иммуноглобулина.

Свободные лёгкие цепи (СЛЦ) ассоциированы с множественной миеломой (ММ), так как продуцируются при всех типах ММ, их концентрация в сыворотке крови не зависит от сохранности почечной функции и напрямую отражает их секрецию плазматическими клетками, а так же СЛЦ могут быть использованы с прогностическими целями [7]. Обнаружение СЛЦ позволило аккумулировать имеющиеся данные по паратиреоид-независимой гиперкальциемии, анемии, множественном поражении костей, почечной недостаточности и заподозрить III стадию множественной миеломы (по B. Durie, S. Salmon), несмотря на отсутствие белка Бенс-Джонса в моче, сохраненный уровень альбумина и низкий уровень общего белка в сыворотке крови пациентки¹.

Множественная миелома — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин¹. В 2021 г. заболеваемость множественной миеломой в России, по данным

1 Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Российское профессиональное общество онкогематологов. Клинические рекомендации Множественная миелома. 2020

А.Д. Каприна, В.В. и соавт., составила 1,47 на 100 тысяч населения. Среди всех злокачественных опухолей заболеваемость ММ составляет приблизительно 1%, а среди всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей до 10–13 %². Преимущественно заболевают пациенты старшей возрастной группы, среди групп населения моложе 40 лет распространённость множественной миеломы не превышает 2%, а средний возраст вновь заболевших — примерно 70 лет [8].

Миеломный остеолит может затронуть любую кость, но чаще поражаются те, в которых содержание кортикального вещества больше, чем губчатого. В основе остеолитической деструкции при ММ лежит секреция миеломными клетками остеокластактивирующих факторов и подавление пролиферации клеток остеобластического ряда, что приводит к разрушению костной матрицы без последующего ее замещения. В результате миеломный остеолит на рентгенограмме выглядит как «зона совершенно пустого участка», что указывает на отсутствие минерализации костного дефекта [9].

Течение миеломной болезни может соответствовать тлеющей (асимптоматической) или симптоматической форме. Критериям асимптоматической миеломной болезни пациентка не удовлетворяла в связи с наличием органических повреждений — признаков поражения костей. Для подтверждения симптоматической множественной миеломы, помимо присутствовавших у пациентки симптомов, таких как гиперкальциемия, нарушения функции почек и остеолитических очагов, необходимо присутствие в костном мозге $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток или подтвержденное биопсией наличие моноклональных плазматических клеток в костных или экстрамедуллярных очагах¹.

В связи с нахождением пациентки в отделении нефрологии и невозможностью выполнить стерильную пункцию в условиях отделения на 14-е сутки госпитализации была выполнена нефробиопсия левой почки.

Заключение, полученное в результате нефробиопсии — «Сочетанная моноклональная парапротеинемическая нефропатия: 1. BJCN/K: Диффузная тяжёлая моноклональная цилиндрическая нефропатия Вепсе-Джонса (Карра) с резко выраженным тубуло-интерстициальным воспалением и тотальным острым канальцевым некрозом. 2. LHCDD/IgGk: Диффузное отложение моноклональных лёгкой (Карра) и тяжёлой (Gamma) цепей во всех базальных мембранах ткани почки (ГБМ, ТБМ, БМГК); полный гломерулосклероз (9%); умеренный тубуло-интерстициальный фиброз (30%); артериоло-артериосклероз крайней степени тяжести с резким сужением просветов сосудов.

С учётом клинической картины результаты лабораторных и инструментальных исследований был установлен следующий диагноз:

Основной — «Моноклональная гаммапатия ренального значения (множественная миелома)».

Осложнение основного: Миеломная нефропатия (сочетанная моноклональная парапротеинемическая

нефропатия BJCN/k: Диффузная тяжёлая моноклональная цилиндрическая нефропатия Вепсе-Джонса (Карра) с резко выраженным тубуло-интерстициальным воспалением и тотальным острым канальцевым некрозом. LHCDD/IgGk: Диффузное отложение моноклональных лёгкой (Карра) и тяжёлой (Gamma) цепей во всех базальных мембранах ткани почки (ГБМ, ТБМ, БМГК); полный гломерулосклероз (9%); умеренный тубулоинтерстициальный фиброз (30%); артериоло-артериосклероз крайней степени тяжести с резким сужением просветов сосудов. Острое почечное повреждение ренального генеза СЗ, олигоурическая форма с исходом в хроническую болезнь почек С5 Д. Анемия средней (Hb 77 г/л) степени тяжести сочетанного генеза. Гипопротеинемия. Костно-минеральные нарушения. Вторичный тотальный остеопороз. Консолидированный перелом верхней трети диафиза левой плечевой кости.

Таким образом, метаболический ацидоз, низкий уровень ПТГ и неконтролируемая АГ были отчасти механизмами адаптации к тяжёлой остеолитической гиперкальциемии, они, на сколько это возможно, повышали выделение кальция до тотальной инвазии клубочков моноклональными плазматическими клетками и некроза канальцев почек.

В ходе лечения пациентка была гемодинамически стабильна, не лихорадила, сохранялась стойкая анурия, сеансы гемодиализа переносила удовлетворительно. Для дальнейшего лечения была переведена в профильное гематологическое отделение. В отделении гематологии назначена программа иммунохимиотерапии, включающая циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон. Патогенетическое лечение, в частности бортезомибом, не только оказывает выраженное воздействие на опухолевые клетки, но и снижает дифференцировку и функциональную активность остеокластов, снижая таким образом резорбцию костной ткани [10]. Первый курс по программе перенесла удовлетворительно. В дальнейшем для контроля гиперкальциемии и костной резорбции с учётом сниженной функции почек, возможна терапия деносумабом³.

Заключение

Гиперкальциемия является относительно редкой и чаще всего лабораторной находкой, ассоциирующейся в первую очередь с первичным гиперпаратиреозом.

Однако нельзя упускать из виду и остальные связанные с гиперкальциемией заболевания. В случае с множественной миеломой её диагностика длительное время может быть затруднена, а врачи чаще сталкиваются с уже осложнённым течением данного заболевания. Это связано с тем, что в практической деятельности клинические проявления множественной миеломы крайне разнообразны, неспецифичны и отдалены от начала заболевания. В то же время определение ПТГ у пациентов с гиперкальциемией и ХБП позволяет сузить дифференциальный поиск, ускоряя путь к диагнозу и необходимому лечению.

2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.

3 Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов. *Клинические рекомендации Первичный гиперпаратиреоз*. 2020

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hall J.E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. 2015.
2. Мокрышева Н.Г., Маганева И.С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции. *Медицинский Совет*. 2018;(4):60-65. Mokrysheva NG, Maganeva IS. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Medit-sinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(4):60-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-60-65>
3. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624-1636. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331>
4. редакционная с. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП–МКН). *Нефрология*. 2011;15(1):87-95. editorial a. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2011;15(1):87-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-1-87-95>
5. Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):4-7. Mokrysheva N.G., Kovaleva E.V., Eremkina A.K. Registries of parathyroid glands diseases in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):4-7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12803>
6. Suttman Y, Fischereder M. Hyperkalzämie: Häufig steckt eine Tumorerkrankung dahinter : Onkologische Zufallsbefunde [Hypercalcemia]. *MMW Fortschr Med*. 2020;162(7):35-38. (In German). <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0388-9>
7. Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Значение исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов для прогнозирования исхода у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в условиях реальной клинической практики. *Онкогематология*. 2020;15(3):38-50. Skvortsova N.V., Kovynev I.B., Halzov K.V., Pospelova T.I. The importance of serum immunoglobulin free light chain assessment for predicting outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice. *Oncohematology*. 2020;15(3):38-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-3-38-50>
8. Яриков А.В., Бояршинов А.А., Лобанов И.А., Дубских А.О., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Сошнин А.Г., Кузнецов С.Ф., Кабардаев Р.М. Множественная миелома: эпидемиология, этиология, диагностика и современные аспекты хирургического лечения. *Поволжский онкологический вестник* 2021;12(2):53-64. Yarikov A.V., Boyarshinov A.A., Lobanov I.A., Dub-skikh A.O., Perlmutter O.A., Fraerman A.P., Sosnin A.G., Kuznetsov S.F., & Kabardaev R.M. Multiple myeloma: epidemiology, etiology, diagnosis and modern aspects of surgical treatment. *VolgaOncologicBulletin*. 2021;12(2):53-64. (In Russ.) eLIBRARY ID: 47289133 EDN: ZWJOMQ
9. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(3):11-16. Heltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Bone lesions in case of multiple myeloma. *Pacific medical journal*. 2011;(3):11-16. eLIBRARY ID: 22661267 EDN: TBXHVX
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Афанасьев Б.В. Поражение почек при моноклональной гаммапатии: мультидисциплинарный подход в онкогематологии и нефрологии. *Онкогематология*. 2020;15(2):49-60. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Afanasyev B.V. Kidney involvement in monoclonal gammopathies: multidisciplinary approach in oncohematology and nephrology. *Oncohematology*. 2020;15(2):49-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-49-60>

Информация об авторах

Наталья Александровна Гафурова, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-4756-5574>; rfvbhf@mail.ru.

Екатерина Викторовна Горбатова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; <https://orcid.org/0009-0005-0268-7664>; eveplotnikova@mail.ru

Александра Витальевна Стрелкова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. ак. Н.П. Лаврёва Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>; al.strelkova@yandex.ru.

Анна Викторовна Постоева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3749-0173>; ann-primak@yandex.ru.

Information about the authors

Natalya A. Gafurova, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4756-5574>; rfvbhf@mail.ru.

Ekaterina V. Gorbatoва, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-0268-7664>; eveplotnikova@mail.ru.

Aleksandra V. Strelkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, Arkhangelsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>; al.strelkova@yandex.ru

Anna V. Postoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3749-0173>; ann-primak@yandex.ru.

Вклад авторов

Н.А. Гафурова — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи;

Е.В. Горбатова — сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи;

А.В. Стрелкова — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи;

А.В. Постоева — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи.

Authors' contribution

N.A. Gafurova — concept and design of the work, collection and analysis of material, writing the text;

E.V. Gorbatoва — collection and analysis of material, text editing;

A.V. Strelkov — concept and design of the work, collection and analysis of the material, editing of the text;

A.V. Postoeva — concept and design of the work, collection and analysis of the material, editing of the text.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 01.05.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 14.06.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 04.09.2024

УДК: 616.379-008.64-08-055.2
Оригинальная статья
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-31-37>

Клиническая характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от вида лечения (ретроспективное исследование)

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева

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

Автор, ответственный за переписку: Илья Юрьевич Давиденко, Davidenko.iu@gmail.com

Аннотация. Цель: оценить клинические характеристики пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) в зависимости от получаемого лечения для подтверждения наличия различных подтипов ГСД. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ медицинской документации 474 беременных с ГСД. Испытуемые разделены в зависимости от получаемого метода лечения: I группа — 353 беременных с ГСД, получавших только диетотерапию, II группа — 121 беременная с ГСД, использовавшая и диету-, и инсулинотерапию. Были проанализированы показатели биохимического и общего анализов крови, коагулограммы на 20-й и 30-й неделях беременности, результаты УЗИ, фармакологический анамнез, сопутствующие осложнения и исходы беременности. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием R. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. **Результаты:** возраст, АД, вес и ИМТ в каждом триместре и перед родами среди групп статистически значимо не различались. У пациенток, получающих инсулинотерапию, отмечались более высокие уровни мочевины ($p = 0,009$), АСТ ($p = 0,03$), АЛТ ($p = 0,02$), протромбина ($p = 0,02$) и Д-димера ($p = 0,047$). По данным УЗИ, значимых различий не выявлено. При оценке фармакологического анамнеза выявлено более частое применение препаратов прогестерона у пациенток с инсулинотерапией. Сопутствующие заболевания были сопоставимы у пациенток из разных групп. **Заключение:** несмотря на отсутствие значимых различий среди групп наблюдения, полученные результаты не исключают наличие различных подтипов ГСД, а позволяют предположить, что имеет место необоснованное назначение инсулинотерапии в тех случаях, когда требуется более интенсивное изменение режима питания. Безусловно, требуется дальнейшее изучение данной проблемы для подтверждения наличия различных подтипов ГСД.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, подтипы гестационного сахарного диабета, инсулинорезистентность, дисфункция β -клетки, инсулинотерапия, диетотерапия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Клиническая характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от вида лечения (ретроспективное исследование). *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):31-37. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-31-37.

Clinical characteristics of patients with gestational diabetes mellitus depending on the type of treatment (a retrospective study)

N.I. Volkova, I.Yu. Davidenko, Yu.S. Degtyareva

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

Corresponding author: Ilya Yu. Davidenko, Davidenko.iu@gmail.com

Abstract. Objective: to evaluate the clinical characteristics of patients with GDM depending on the treatment received to confirm the presence of various subtypes of GDM. **Materials and methods:** a retrospective analysis of the medical records of 474 pregnant women with GDM was carried out. The subjects were divided depending on the treatment method received: I group — 353 pregnant women with GDM who received only diet therapy, II group — 121 pregnant women with GDM who used both diet and insulin therapy. Biochemical and general blood tests, coagulograms at the 20th and 30th weeks of pregnancy, ultrasound results, pharmacological history, concomitant complications and pregnancy outcomes were analyzed. The statistical analysis of the results of the study was carried out using R. The differences were recognized as statistically significant at the level of $p < 0.05$. **Results:** age, blood pressure, weight and BMI in each trimester and before childbirth did not differ statistically significantly among the groups. Patients receiving insulin therapy had higher levels of urea ($p = 0.009$), AST ($p = 0.03$), ALT ($p = 0.02$), prothrombin

($p = 0.02$) and D-dimer ($p = 0.047$). According to the ultrasound data, no significant differences were found. An assessment of the pharmacological history revealed a more frequent use of progesterone preparations in patients with insulin therapy. Concomitant diseases were comparable in patients from different groups. **Conclusion:** despite the absence of significant differences among the observation groups, the results obtained do not exclude the presence of different subtypes of GSD, but suggest that there is an unjustified prescription of insulin therapy in cases where more intensive dietary changes are required. Of course, further study of this problem is required to confirm the presence of various subtypes of GDM.

Keywords: gestational diabetes mellitus, subtypes of gestational diabetes mellitus, insulin resistance, β -cell dysfunction, insulin therapy, diet therapy.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Clinical characteristics of patients with gestational diabetes mellitus depending on the type of treatment (a retrospective study). *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):31-37. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-31-37.

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из самых частых осложнений, встречающихся во время беременности¹, и в то же время одно из самых неоднозначных. Гипергликемия, впервые возникающая во время беременности, известна уже более 50 лет, однако до сих пор продолжают разногласия о методах диагностики и пороговых значениях гликемии для установления диагноза и инициирования лечения. Большинство сообществ придерживается рекомендаций Международной ассоциации групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) в отношении необходимости проведения скрининга нарушений углеводного обмена беременным и пороговых значений для диагностики ГСД в рамках двухчасового перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (5,1/10,0/8,5 ммоль/л). Американский колледж акушерства и гинекологии допускает использование такого метода, но отдаёт предпочтение двухэтапному скринингу (который проводится всем беременным, но в несколько этапов и с более высокими пороговыми значениями в рамках трехчасового теста — 5,3/10,0/8,6/7,8 ммоль/л). Российская ассоциация эндокринологов приняла критерии IADPSG еще в 2012 г., что также нашло отражение и в совместном с Российским обществом акушеров-гинекологов проекте клинических рекомендаций 2024 г. по ведению пациенток с ГСД² [2].

Объективность показателя «Распространённость заболевания ГСД» определяется прежде всего повсеместно проводимой диагностикой. Среди наиболее серьёзных осложнений ГСД выделяют преэклампсию, мертворождение, макросомию, неонатальную гипогликемию и гипербилирубинемия, кесарево сечение и ряд других³. Было показано, что достижение целевых значений глюкозы (менее 5,1 ммоль/л натощак и менее 7,0 ммоль/л через час от начала приёма пищи) и поддержание их в течение беременности позволяют снизить риски развития

осложнений⁴. Именно это и является основной целью лечения ГСД. На сегодняшний день всё больше исследований демонстрирует гетерогенность ГСД, выделяя различные подтипы, среди которых ГСД с преобладающей инсулинорезистентностью, ГСД с нарушенной секрецией инсулина β -клетками, либо смешанный вариант [3–6]. Однако, несмотря на такие предположения, терапевтический подход к таким пациенткам остаётся прежним вне зависимости от вероятного подтипа ГСД и заключается в назначении немедикаментозного лечения (диетотерапия, физическая активность) и самоконтроля при первых выявленной гипергликемии во время беременности, а по истечении 1–2 недель при неэффективности выше названных мер добавляется и медикаментозное лечение (инсулинотерапия). Но данные о наличии различных подтипов ГСД, имеющиеся в настоящее время, позволяют предположить, что такой подход можно улучшить (а точнее, персонализировать с учётом патогенетического подтипа заболевания у конкретной пациентки), что в последующем поможет снизить риски развития осложнения беременности. Описанная ниже работа является частью исследования, посвящённого изучению подтипов ГСД, а именно представляет из себя ретроспективный анализ историй болезней пациенток различными методами коррекции гипергликемии при ГСД. В большинстве представленных работ основным методом выявления подтипов ГСД являлась оценка индексов инсулинорезистентности Matsuda и Stumvoll [3–6]. Однако данные исследования не отвечают на главный вопрос — о том, различались ли схемы лечения таких пациенток. С учётом ретроспективного характера нашего исследования и невозможности рассчитать индексы инсулинорезистентности был выбран вариант выявления подтипов и изучение клинической характеристики таких пациенток, включая фенотипические, биохимические различия, возможные осложнения беременности в зависимости от метода проводимого лечения. В выявление таких различий поможет сформировать понимание о клинической значимости различных подтипов ГСД, верификация которых может иметь крайне важное практическое значение.

Цель исследования — оценка клинических характеристик пациенток с ГСД в зависимости от получаемого лечения для подтверждения наличия различных подтипов ГСД.

1 Care and prevention. 2021. Gestational diabetes. [online] Idf.org. URL: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm> (date of access – 11.06.2024)

2 Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации, проект, 2024 г. [online] URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_gmd_24.pdf (date of access – 20.08.2021).

3 Care and prevention. 2021. Gestational diabetes. [online] Idf.org. URL: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm> (date of access – 11.06.2024)

4 Uptodate.com. 2024. UpToDate. [online] URL: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management> (date of access – 20.06.2024).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе женских консультаций ГБУ РО «Городская клиническая больница № 20», ГБУ РО «Городская больница № 6» и ГБУ РО «Городская больница №7» в г. Ростов-на-Дону.

Был проведён ретроспективный анализ медицинской документации 474 беременных, успешно родоразрешённых с 2018 по 2023 гг., в возрасте 18 лет и старше вне зависимости от факторов риска ГСД, средний возраст которых составил 30,2 (27–33) года. У всех беременных, включённых в исследование, диагноз «ГСД» был подтверждён на основании уровня глюкозы натощак в сроке до 23-й недели включительно или перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы в срок с 24-й по 32-ю недели беременности.

В зависимости от получаемого метода лечения были сформированы следующие группы пациенток: I группа — 353 беременных с ГСД, получавших только диетотерапию, II группа — 121 беременная с ГСД, использовавших и диету-, и инсулинотерапию.

В процессе исследования были оценены объективные данные пациенток, такие как возраст, АД, вес и ИМТ в каждом триместре и перед родами. Отдельное внимание было уделено срокам выявления ГСД и срокам перевода на инсулин. Также был проведён анализ использованных лекарственных препаратов по сопутствующим ГСД состояниям, включая приём аспирина, препаратов прогестерона и различных поливитаминов.

Кроме того, были проанализированы показатели биохимического анализа крови, общего анализа крови, коагулограммы на 20-й и 30-й неделях беременности. При анализе данных инструментальных методов исследования по результатам УЗИ были оценены вес и размер плода в зависимости от триместра и непосредственно перед родами. Отдельно было изучено наличие сопутствующих заболеваний, таких как избыточная масса тела и ожирение, анемический синдром, синдром гипотиреоза, артериальная гипертензия. Также были проанализированы срок и вид родоразрешения, вес ребенка при рождении. И особое внимание было уделено возникшим осложнениям, включая преэклампсию и неонатальную гипогликемию.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием R (версия 3.2, R Foundation

for Statistical Computing, Vienna, Austria). Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью теста Манна-Уитни, частот — с помощью точного теста Фишера. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Данные приведены в виде медиан и интерквартильных интервалов количественных показателей в группах.

Результаты

В ходе исследования были получены следующие результаты. По данным уровня глюкозы натощак в сроке до 23-й недели включительно диагноз «ГСД» был подтверждён у 254 беременных (53,6%), в то время как по результатам ПГТТ с 75 г глюкозы в срок с 24-й по 32-ю недели беременности ГСД был верифицирован у 220 пациенток (46,4%). Следует отметить, что статистически значимых различий в сроках выявления ГСД среди пациенток из разных групп выявлено не было ($p = 0,17$).

При анализе объективных данных, включая возраст, АД, вес и ИМТ в каждом триместре и перед родами, данных о статистически значимых различиях также получено не было. Сравнительная характеристика объективных данных пациенток с ГСД представлена в таблице 1.

В результате оценки лабораторных показателей на 30-й неделе беременности, по данным биохимического анализа крови, во II группе отмечались более высокие уровни мочевины ($p = 0,009$), АСТ ($p = 0,03$) и АЛТ ($p = 0,02$). По результатам коагулограммы, во II группе также были выявлены более высокие уровни протромбина ($p = 0,02$) и Д-димера ($p = 0,047$). Следует отметить, что, несмотря на статистически значимое повышение лабораторных показателей, их значения не выходили за пределы референсных значений лаборатории. В то же время на 20-й неделе беременности, по данным биохимического анализа крови, общего анализа крови и коагулограммы, различий, обладающих статистической значимостью, между группами выявлено не было. Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациенток с ГСД представлена в таблице 2.

При анализе размера и веса плода по данным УЗИ оказалось, что в 1-м триместре отмечается больший вес плода в группе I ($p = 0,03$), в то время как во 2-м и 3-м триместрах, а также непосредственно перед родами статистически значимо вес плода не различался.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика объективных данных пациенток с ГСД
Comparative characteristics of objective data of patients with GDM

	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p
Возраст / Age	31 (27; 35)	31 (27; 35)	0,55
Вес, 1-й триместр (до 13-й недели) / Weight, 1st trimester (up to the 13 th week)	67,8 (59,5; 80,0)	68,0 (60,1; 80,2)	0,94
Вес, 2-й триместр (13–27-я недели) / Weight, 2st trimester (13 th -27 th week)	73,1 (65,2; 84,3)	75,5 (64,8; 83,2)	0,58
Вес, 3-й триместр / Weight, 3st trimester	77,5 (69,0; 88,0)	77,6 (68,3; 89,8)	0,79
Вес перед родами / Weight before childbirth	78,1 (70,2; 88,6)	79,0 (70,8; 91,0)	0,48
Срок диагноза «ГСД» / The period of diagnosis of “GDM”	27 (24; 29)	26 (19; 29)	0,17

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациенток с ГСД
Comparative characteristics of laboratory parameters of patients with GDM

	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p
Биохимический анализ крови / Biochemical blood analysis						
	20-я неделя / Week 20			30-я неделя / Week 30		
Билирубин прямой / Bilirubin direct	2.1 (1.5; 2.9)	2.1 (1.4; 3.0)	0.47	1.9 (1.3; 2.2)	2.0 (1.2; 2.4)	0.46
Билирубин общий / Total bilirubin	8.2 (6.2; 11.0)	7.85 (5.75; 11.0)	0.45	7.55 (4.70; 10.00)	8.00 (5.15; 10.10)	0.07
Мочевина / Urea	2.8 (2.4; 3.4)	2.9 (2.6; 3.5)	0.07	2.7 (2.2; 3.4)	3.0 (2.4; 3.6)	0.009
Креатинин / Creatinine	58.6 (53.2; 62.3)	58.0 (55.3; 63.0)	0.28	56.0 (51.1; 62.0)	57.0 (51.2; 65.0)	0.19
АСТ / AST	15.4 (13.2; 19.6)	15.4 (13.4; 19.0)	0.98	16.0 (13.3; 19.4)	17.1 (15.0; 20.2)	0.03
АЛТ / ALT	14.0 (10.6; 21.0)	15.0 (12.0; 20.1)	0.09	14.1 (11.0; 19.0)	15.4 (12.2; 21.0)	0.02
Общий белок / Total protein	70.0 (66.0; 73.0)	69.0 (65.1; 72.0)	0.23	65.0 (62.8; 68.0)	64.0 (62.0; 67.0)	0.07
Железо / Iron	17.9 (13.1; 22.3)	18.6 (12.0; 18.6)	0.75	12.5 (7.1; 17.1)	8.4 (6.5; 11.1)	0.08
Коагулограмма / Coagulogram						
	20-я неделя / Week 20			30-я неделя / Week 30		
Протромбиновое время / Prothrombin time	11.3 (10.4; 12.4)	11.1 (10.6; 11.7)	0.08	11.1 (10.3; 11.8)	10.8 (10.4; 11.6)	0.23
Протробмин / Prothrombin	104.0 (98.6; 113.0)	107.0 (102.0; 112.0)	0.15	107 (100; 119)	112 (105; 122)	0.02
АЧТВ / APTT	28.0 (25.6; 30.0)	28.1 (26.0; 30.5)	0.24	27.0 (25.0; 29.3)	27.3 (25.0; 30.1)	0.60
МНО / INR	0.97 (0.90; 1.02)	0.95 (0.90; 1.00)	0.18	0.93 (0.90; 1.00)	0.92 (0.90; 1.00)	0.37
Тромбиновое время / Thrombin time	15.0 (13.5; 16.0)	14.9 (13.0; 16.5)	0.64	15.0 (13.5; 16.0)	15.2 (13.5; 17.0)	0.20
Фибриноген / Fibrinogen	4.62 (3.90; 5.42)	4.90 (4.00; 5.60)	0.19	5.31 (4.50; 6.10)	5.40 (4.53; 6.00)	0.90
Д-димер / D-dimer	186 (132; 358)	259 (183; 366)	0.13	364 (266; 562)	453 (332; 774)	0.047
Общий анализ крови / Complete Blood Count						
	20-я неделя / Week 20			30-я неделя / Week 30		
Гемоглобин / Hemoglobin	116 (111; 124)	117 (112; 125)	0.41	113 (108; 119)	115 (106; 122)	0.30
Эритроциты / Red blood cells	3.88 (3.62; 4.10)	3.90 (3.60; 4.17)	0.49	3.79 (3.60; 4.01)	3.87 (3.60; 4.11)	0.14
Тромбоциты / Platelets	232 (197; 273)	228 (195; 264)	0.90	223 (184; 266)	225 (194; 268)	0.17
Лейкоциты / White blood cells	8.8 (7.5; 10.4)	8.6 (7.7; 10.5)	0.81	9.6 (7.9; 11.0)	9.4 (8.1; 10.6)	0.65
СОЭ / ESR	30 (20; 40)	29.5 (20; 37.5)	0.40	38.5 (25; 50)	37.5 (25; 50)	0.70

Сравнительная характеристика веса плода по данным УЗИ по триместрам представлена в таблице 3.

При оценке фармакологического анамнеза оказалось, что пациентки из II группы значительно чаще принимали препараты прогестерона [61 (17%) человек против 32 (26%), $p = 0,02$]. Следует отметить, что беременные использовали Дюфастон [28 (8%) пациенток в I группе, 14 (12%) человек во II группе, $p = 0,66$] и Утрожестан [29 (8%) пациенток в I группе, 18 (15%) человек во II группе, $p = 0,66$]. Статистически значимых различий между группами по приёму других препаратов получено не было. Сравнительная характеристика приёма препаратов пациентками с ГСД представлена в таблице 4.

В результате изучения наличия сопутствующих заболеваний, таких как избыточная масса тела и ожирение, анемический синдром, синдром гипотиреоза, артериальная гипертензия, равно как и возникших осложнений, включая преэклампсию и неонатальную гипогликемию, статистически значимых различий между группами не выявлено. Сравнительная характеристика наличия у пациенток сопутствующей патологии и осложнений ГСД представлена в таблице 5.

Отдельно следует отметить, что во II группе родоразрешение проходило раньше относительно I группы [39 нед. против 40 нед., $p = 0,009$]. В то же время статистически значимых различий между группами по методу

Таблица / Table 3

Сравнительная характеристика веса плода по данным УЗИ по триместрам
Comparative characteristics of fetal weight according to ultrasound data by trimester

	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p
1-й триместр (11–13-я недели) / 1st trimester (11 th -13 th week)	62,7 (57,0; 68,0)	60,0 (57,0; 64,0)	0.003
2-й триместр (18–20-я недели) / 2st trimester (18 th -20 th week)	345 (314; 378)	350 (320; 385)	0.21
3-й триместр (30–34-я недели) / 3st trimester (30 th -34 th week)	1694 (1530; 1862)	1664 (1518; 1979)	0.98
Перед родами (36–38-я недели) / before childbirth (36 th -38 th week)	2897 (2700; 3074)	2870 (2658; 3200)	0.98

Таблица / Table 4

Сравнительная характеристика приёма препаратов пациентками с ГСД
Comparative characteristics of taking medications of patients with GDM

	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p
Прогестерон / Progesterone	61 (17%)	32 (26%)	0,04
Аспирин / Aspirin	16 (5%)	4 (3%)	0,75
Поливитамины / Multivitamins			
1-й триместр / 1st trimester	186 (53%)	67 (55%)	0,69
2-й триместр / 2st trimester	187 (53%)	69 (57%)	0,51
3-й триместр / 3st trimester	194 (55%)	70 (58%)	0,65

Таблица / Table 5

Сравнительная характеристика наличия у пациенток сопутствующей патологии и осложнений ГСД
Comparative characteristics of the presence of concomitant pathology and complications of GDM in the patient

	I группа / Group 1 n = 353	II группа / Group 2 n = 121	p
Сопутствующая патология / Concomitant pathology			
Ожирение / Fatness			
Избыточная масса тела / Overweight	93 (26%)	33 (27%)	0.66
1-й степени / 1st degree	61 (17%)	24 (20%)	
2-й степени / 2nd degree	18 (5%)	3 (2%)	
3-й степени / 3rd degree	5 (1%)	3 (2%)	
Синдром гипотиреоза / Hypothyroidism syndrome	27 (8%)	17 (14%)	0.06
Анемический синдром / Anemia syndrome	7 (2%)	2 (2%)	1.0
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	4 (1%)	3 (2%)	0.53
Осложнения / Complications			
Преэклампсия / Preeclampsia	10 (3%)	2 (2%)	0.71
Неонатальная гипогликемия / Neonatal hypoglycemia	18 (5%)	2 (2%)	0.66

родоразрешения выявлено не было. Так, кесарево сечение в I группе было выполнено 67 (19%) беременным, а во II группе — 24 (20%) пациенткам ($p = 0,98$). Естественные роды были проведены у 282 (80%) беременных в I группе, и у 97 (80%) пациенток — во II группе ($p = 0,98$). По весу ребенка при рождении различий, обладающих статистической значимостью, между группами также получено не было ($p = 0,69$).

Но наиболее важные результаты были получены при оценке сроков назначения инсулинотерапии после выявления ГСД. Согласно клиническим рекомендациям, при невозможности достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии и физической активности) в течение 1–2 недель самоконтроля беременным с ГСД для достижения компенсации углеводного

обмена рекомендовано назначение инсулинотерапии. В результате анализа, проведенного во II группе, было выявлено, что 37 (30,6%) пациенткам инсулин был назначен в течение первой недели диетотерапии, в то время как лишь 25 (20,7%) больных инсулинотерапия была инициирована спустя 2 недели неэффективного лечения на фоне диеты. При этом 59 (48,8%) беременным с ГСД инсулин был добавлен спустя более чем через 2 недели безуспешной диетотерапии. В среднем срок назначения инсулинотерапии мог составлять 20 ± 11 недель.

Отдельно следует отметить схемы введения инсулина во II группе. Так, 15 беременных (12,4%) получали только базальный инсулин, 15 пациенток (12,4%) использовали только болюсный инсулин, в то время как 91 беременной (75,2%) применяли базис-болюсную схему. Более того, при анализе средних доз инсулина оказалось, что среди 15 пациенток (12,4%), получавших только базальный инсулин, средняя доза продленного инсулина составила 4,7 ЕД, у 15 беременных (12,4%), применявших только базальных инсулин, средняя доза ультракороткого инсулина была 5,8 ЕД, а среди 91 пациентки (75,2%), использовавшей базис-болюсную схему инсулинотерапии, средняя доза ультракороткого инсулина составила 5,9 ЕД, средняя доза продленного инсулина — 8,3 ЕД.

Обсуждение

Полученные данные позволяют говорить о том, что клинические характеристики пациенток, получающих различные варианты лечения ГСД, не имеют значительных различий. Так, объективные данные беременных с ГСД, такие как возраст, АД, вес и ИМТ, в каждом триместре и перед родами статистически значимо не различались. До данным биохимического анализа крови, у пациенток, получающих инсулинотерапию, отмечались более высокие уровни мочевины ($p = 0,009$), АСТ ($p = 0,03$) и АЛТ ($p = 0,02$), а по результатам коагулограммы — более высокие уровни протромбина ($p = 0,02$) и Д-димера ($p = 0,047$). Однако данные значения не выходили за пределы референсных значений лаборатории, в связи с чем можно также говорить, что в целом клинически значимых различий у данных пациенток не наблюдалось.

УЗИ вновь не дало достаточно полезных данных. Несмотря на то, что в I триместре у пациенток, получающих диетотерапию, отмечался больший вес плода ($p = 0,03$), в дальнейшем показатели веса плода вплоть до родоразрешения были сопоставимы между группами. При анализе фармакологического анамнеза пациентки, получающие инсулинотерапию, значительно чаще принимали препараты прогестерона [61 (17%) человек против 32 (26%), $p = 0,02$], в то время как приём других препаратов среди беременных не различался, что также демонстрирует отсутствие клинически значимых различий у данных пациенток.

Полученные данные по наличию сопутствующих заболеваний, таких как избыточная масса тела и ожирение, анемический синдром, синдром гипотиреоза, артериальная гипертензия, равно, как и возникшим осложнениям, включая преэклампсию и неонатальную гипогликемию, также были сопоставимы между группами пациенток.

Если говорить о результатах, описывающих сроки родоразрешения, то более ранний срок у пациенток, получающих инсулинотерапию [39 нед. против 40 нед.,

$p = 0,009$], может быть связан с протоколами ведения беременных пациенток и более строгим соблюдением беременными рекомендаций врача-акушера-гинеколога. Однако при этом виды родоразрешения (как кесарево сечение, так и естественные роды) также абсолютно сопоставимы между группами пациенток.

Отсутствие значительных различий в клинической характеристике пациенток, получающих различные варианты лечения ГСД, может быть связано с необоснованным назначением инсулинотерапии, когда при разовых повышениях уровня глюкозы на фоне нарушения режима питания пациенткам сразу добавляется в небольших дозах инсулин, хотя вполне вероятно, что им достаточно было бы продолжить диетотерапию, исключив нарушения в режиме питания. Данный факт также подтверждается несвоевременностью перевода беременных на инсулинотерапию. Как продемонстрировало исследование 59 (48,8%) беременным с ГСД инсулин был добавлен в плане лечения более чем через 2 нед. безуспешной диетотерапии (в среднем около 20 недель). Кроме того, такое предположение подтверждается крайне низкими средними дозами вводимого инсулина, которые составляли не более 6 ЕД для ультракороткого и не более 9 ЕД для продленного инсулинов, что также может указывать на отсутствие необходимости в целом переводить данных пациенток на инсулинотерапию, а провести коррекцию режима питания и продолжить диетотерапию.

Заключение

В настоящее время продолжается активное изучение различных подтипов ГСД, выявление которых может иметь крайне важное клиническое значение. С данной целью нами были проанализированы клинические характеристики пациенток с ГСД, включая клинические, фенотипические, анамнестические, биохимические, ультразвуковые особенности, в зависимости от метода достижения целевых значений гликемии. Несмотря на то, что значимых различий среди групп наблюдения выявлено не было, полученные результаты не исключают наличие различных подтипов ГСД, а позволяют предположить, что имеет место необоснованное назначение инсулинотерапии в тех случаях, когда требуется более интенсивное изменение режима питания. Более того, в зависимости от выявленного подтипа ГСД может зависеть выбор тактики и своевременность назначения лечения пациенток, и, как результат, улучшения прогноза пациенток.

Безусловно, требуется дальнейшее изучение данной проблемы для определения в первую очередь критериев диагностики различных подтипов ГСД в зависимости от механизмов, лежащих в основе патогенеза нарушений углеводного обмена. Полученные данные могут стать основой для разработки нового персонализированного подхода к ведению пациенток с ГСД в дополнении к уже имеющимся алгоритмам, но в зависимости от конкретного подтипа ГСД, что в свою очередь позволит существенно снизить риски неблагоприятных исходов беременностей и дальнейшей непереносимости глюкозы в послеродовом периоде.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет несколько ограничений. Работа проводилась только в нескольких крупных лечебных учреждениях

г. Ростова-на-Дону, которые имеют достаточный опыт ведения пациенток с ГСД, но не охватывала все медицинские организации города, занимающей наблюдением беременных. Также к ограничениям исследования стоит отнести количество набранных пациенток. Кроме того, в

исследовании проводился только ретроспективный анализ медицинской документации без возможности уточнения недостающей информации непосредственно у пациенток, а также определения подтипов ГСД по данным индексов инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. *Акушерство и гинекология*. 2021;(9):174–179.
Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;(9):174–179 (In Russ.)
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.)
<https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-1055.
<https://doi.org/10.2337/dc15-2672>
4. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):289.
<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>
5. Feghali MN, Atlasi J, Ribar E, Caritis SN, Simhan H, Scifres CM. Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66.
Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128.
<https://doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>; e-mail: davidenko.iu@gmail.com.

Дегтярева Юлия Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Вклад авторов

Н.И. Волкова — редактирование статьи и ее окончательное утверждение;

И.Ю. Давиденко — концепция и дизайн статьи, редактирование;

Ю.С. Дегтярева — поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Ilya Yu. Davidenko, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>; e-mail: davidenko.iu@gmail.com.

Yuliya S. Degtyareva, Research Associate, Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com.

Authors' contribution

Natalya I. Volkova — editing the article and its final approval;

Ilya Y. Davidenko — conception, study design, text editing;

Yuliya S. Degtyareva — search for literary sources, analysis of the material, writing an article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 08.07.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 10.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.09.2024

УДК: 616.12-008.46

Обзорная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-38-48>

Предикторы неблагоприятного течения и прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

М.С. Соболевская¹, А.Д. Гвоздева², О.Н. Свирида¹, А.Ю. Филатова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва, Россия

²Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Мария Сергеевна Соболевская, msobolevskaya95@mail.ru

Аннотация. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) является наиболее распространённой формой сердечной недостаточности (СН) во всём мире и характеризуется тяжёлым течением, неблагоприятным прогнозом, а также ограниченностью эффективных методов лечения. На сегодняшний день отсутствуют надёжные прогностические алгоритмы, позволяющие выявлять больных высокого риска, а прогностическая значимость определена лишь для общепринятых клинических и стандартных эхокардиографических показателей в покое. Обнаружение независимых предикторов неблагоприятного прогноза/тяжёлого течения СНсФВ имеет важное значение для определения индивидуальной тактики лечения таких пациентов. В статье изложен обзор зарубежных и отечественных исследований, посвящённых определению клинических, биохимических и гемодинамических предикторов неблагоприятного прогноза и течения СНсФВ. Показано значение оценки этих предикторов для определения прогноза и выбора оптимального лечения пациентов с СНсФВ. Определены направления дальнейших исследований на выделение фенотипов СНсФВ и разработку персонализированной терапии, а также на построение прогностических моделей, позволяющих выявлять пациентов с высоким риском, которым требуется более тщательное наблюдение и/или более интенсивное медикаментозное лечение.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, левый желудочек, предикторы, прогностическая значимость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Соболевская М.С., Гвоздева А.Д., Свирида О.Н., Филатова А.Ю. Предикторы неблагоприятного течения и прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):38-48. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-38-48.

Predictors of unfavorable progression and prognosis in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

M.S. Sobolevskaya¹, A.D. Gvozdeva², O.N. Svirida¹, A.Y. Filatova¹

¹National Medical Research Center of Cardiology n. a. academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

²Hospital City Clinical Hospital n. a. I.V. Davydovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Maria S. Sobolevskaya, msobolevskaya95@mail.ru

Abstract. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is the most common form of heart failure (HF) worldwide and is characterized by a severe course, poor prognosis, and limited effective treatments. To date, there are no reliable prognostic algorithms to identify high-risk patients, and prognostic significance has been determined only for generally accepted clinical and standard resting echocardiographic parameters. The discovery of independent predictors of poor prognosis/severe course of HFpEF is important for determining individual treatment tactics for such patients. The article provides a review of studies devoted to determining clinical, biochemical and hemodynamic predictors of unfavorable progression and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Significance of assessing of these predictors for determining prognosis and choosing optimal treatment for patients with HFpEF is shown. Directions for further research were identified: identifying phenotypes of HFpEF, developing personalized therapy, construction of prognostic models to identify high-risk patients who require more careful monitoring and/or more intensive drug treatment.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, left ventricular predictors, prognostic significance.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Sobolevskaya M.S., Gvozdeva A.D., Svirida O.N., Filatova A.Y. Predictors of unfavorable progression and prognosis in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):38-48. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-38-48.

Введение

Распространённость хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) ежегодно растёт, и на сегодняшний день более половины всех пациентов с сердечной недостаточностью (СН) имеют сохранённую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. СНсФВ характеризуется высокой частотой госпитализаций и смертностью: согласно обсервационным исследованиям, каждый второй больной с СНсФВ повторно попадает в больницу в течение первого полугодия после выписки, а 5-летняя смертность среди больных с СНсФВ, выписавшихся из стационара, достигает 65% [1]. В отличие от СН со сниженной ФВ ЛЖ, методы лечения, улучшающие прогноз при СНсФВ, в настоящее время ограничены. Это во многом связано с гетерогенностью пациентов, а также со сложностью диагностики СНсФВ, что повлияло на результаты основных клинических исследований, посвящённых терапии этого состояния [3]. В настоящее время продолжаются исследования, посвящённые выделению определённых фенотипов СНсФВ и разработке персонализированной терапии для них, а также совершенствованию алгоритмов диагностики СНсФВ.

Важной задачей в лечении СНсФВ также является разработка надёжных прогностических моделей, которые позволили бы не только заранее выявить пациентов из группы высокого риска, но и выбрать оптимальный метод лечения и дальнейшего наблюдения пациентов. Кроме того, определение факторов, способствующих неблагоприятному прогнозу, может помочь разработке новых целевых методов лечения СНсФВ.

Целью настоящего обзора являлась оценка роли основных имеющихся клинических, гемодинамических и биохимических маркеров неблагоприятного прогноза при СНсФВ. Был проведён поиск оригинальных исследований и систематических обзоров, посвящённых оценке прогноза СНсФВ и опубликованных с 1 января 2000 г. до 1 мая 2024 г. Поиск осуществлялся в базах данных «PubMed/MEDLINE» (для англоязычных публикаций) и «РИНЦ» (для исследований на русском языке). В качестве поисковых слов были использованы «сердечная недостаточность», «сохранённая фракция выброса», «левый желудочек», «предикторы», «прогностическая значимость».

Клинические предикторы неблагоприятного прогноза и течения СНсФВ

Согласно обсервационным исследованиям, пожилой возраст, а также наличие сопутствующих заболеваний являются факторами риска неблагоприятного прогноза при СНсФВ. Полиморбидность является отличительной чертой пациентов с СНсФВ. По мере старения наблюдается увеличение числа сопутствующих заболеваний, таких как анемия, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет, которые осложняют лечение и могут способствовать неблагоприятным исходам [4].

Доказано, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Согласно Фремингемскому исследованию, 91% участников с СН страдает артериальной гипертензией [5]. Современные модели прогнозирования риска показывают, что повышенное систолическое артериальное давление и повышенное диастолическое артериальное давление связаны с частотой наступления конечных точек при СНсФВ [6]. Кроме того, повышение пульсового артериального давления также является фактором риска неблагоприятного прогноза [7].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является частым осложнением артериальной гипертензии и мощным фактором риска развития СН. Исследованиями Ovchinnikov AG et al. с бессимптомными пациентами с ГЛЖ показано, что в течение 8 лет наблюдения у 72% пациентов успела развиться СНсФВ [8]. ГЛЖ способствует развитию и прогрессированию диастолической дисфункции левого желудочка путём замедления расслабления миокарда, повышения жесткости кардиомиоцитов и избыточного отложения коллагена в интерстициальном пространстве миокарда. Кроме того, наличие ГЛЖ повышает риск развития нарушений ритма сердца, таких как фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые аритмии [9]. По данным ряда исследований, выраженность ГЛЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом при СНсФВ. Так, в крупном исследовании PARAGON-HF ГЛЖ являлась независимым предиктором госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНсФВ [10].

Ожирение, равно как и недостаток массы тела, является значимым фактором, влияющими на прогноз у пациентов с СНсФВ. В ряде исследований была выявлена U-образная зависимость между значением индекса массы тела и комбинированной конечной точкой (смертность и госпитализации по поводу СН), где наибольшему риску были подвержены пациенты с индексом массы тела менее 23,5 кг/м² и более 35 кг/м² [11, 12]. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу СН [13]. Низкий уровень физической активности также связан с неблагоприятными исходами: было показано, что соблюдение минимального рекомендованного уровня физической активности как минимум дважды в неделю приводило к снижению риска неблагоприятного прогноза на 19% по сравнению с пациентами с СНсФВ, не придерживавшихся рекомендаций [14].

Сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития СНсФВ, а больным, уже имеющим СНсФВ, значительно ухудшает её течение [15]. Для пациентов с СНсФВ, страдающих сахарным диабетом 2 типа, характерны более низкий уровень качества жизни, повышенная частота госпитализаций и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [16]. По данным

крупного регистра, у пациентов с СН и сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, показатель трёхлетней выживаемости оказался на 28% ниже, чем у пациентов без диабета [17].

Одним из частых осложнений СНсФВ является ФП. Согласно данным эпидемиологических исследований, у двух третей пациентов с СНсФВ рано или поздно развивается ФП. При этом возникновение ФП ассоциировано с ухудшением симптомов СН, снижением качества жизни, а также с увеличением риска госпитализаций по поводу СН и смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Xie Z et al. показали, что катетерная абляция ФП у пациентов с СНсФВ ассоциируется с улучшением прогноза [18].

Выраженность симптомов СН, а также более высокий функциональный класс СН (по NYHA) в значительной степени определяют прогноз пациентов [19]. Dalos D et al. показали, что пациенты с СНсФВ, имеющие III–IV функциональные классы (по NYHA), достоверно чаще достигали комбинированной конечной точки (включающей госпитализации по поводу СН и смертность от ССЗ) по сравнению с пациентами, имеющими II функциональный класс. Стоит отметить, что в данном исследовании диагноз «СНсФВ» был установлен на основании инвазивно измеренного давления заклинивания лёгочной артерии, при этом всем пациентам ангиографически исключали ишемическую болезнь сердца (которая часто сопутствует СНсФВ) [20]. Недавняя предшествующая госпитализация по поводу декомпенсации СН также является надёжным предиктором неблагоприятного прогноза. Установлено, что пациенты с СНсФВ, недавней госпитализацией по поводу обострения СН и более тяжёлыми симптомами имеют высокий риск последующих повторных госпитализаций и смерти [21].

Биохимические предикторы неблагоприятного прогноза и течения СНсФВ

Определение биомаркеров играет важную роль как для диагностики, так и для стратификации риска пациентов с СН. Хотя основным компонентом шкал прогнозирования риска при СН являются натрийуретические пептиды (НУП), число маркеров, отражающих те или иные патофизиологические механизмы, задействованные при СНсФВ, продолжает расти.

Биологически активный натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) синтезируются в миокарде желудочков в ответ на растяжение кардиомиоцитов и/или перегрузку давлением. Основными физиологическими эффектами BNP являются натрийурез, вазодилатация, подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [22]. Определение уровня НУП широко используется для диагностики, а также для оценки прогноза при СН, в том числе при СНсФВ. В исследованиях PARAGON-HF и I-PRESERVE NT-proBNP являлся надёжным предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [23, 24]. Jhund PS et al. также провели анализ исследования I-PRESERVE и показали, что повышение концентрации NT-proBNP в динамике было связано с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых

заболеваний или госпитализации по поводу СН, а снижение — с тенденцией к снижению этого риска [25].

Однако хорошо известно, что НУП отражают лишь одно из многих важных звеньев патогенеза СН. Интерпретация результатов определения концентрации этих пептидов зачастую бывает затруднена ввиду зависимости концентрации НУП от функции почек, индекса массы тела, тиреоидного статуса, возраста и пола пациентов [26]. Кроме того, известно, что при сопоставимом риске неблагоприятных исходов, уровень НУП у пациентов с СНсФВ может быть в несколько раз ниже по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [27]. Это определяет актуальность поиска новых, современных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии при СНсФВ.

Определение уровня сердечных тропонинов является золотым стандартом диагностики повреждения миокарда. Несмотря на то, что прогностическая значимость сердечных тропонинов при СНсФВ изучена в меньшей степени, чем при СНнФВ, было показано, что у пациентов с СНсФВ повышенные уровни высокочувствительного тропонина I (вч-тропонина) коррелируют с более высоким риском внутрибольничной смертности, большей продолжительностью госпитализации и риском повторной госпитализации по поводу СН [28]. Кроме того, вторичный анализ 34233 пациентов, поступивших в стационар по поводу декомпенсации СНсФВ, продемонстрировал повышенный риск 30-дневной смертности, 30-дневной повторной госпитализации и смертности в течение 1 года после выписки у пациентов с повышенным уровнем вч-тропонина I [29]. Было показано, что комбинация NT-proBNP и вч-тропонина Т добавляет дополнительную и независимую прогностическую информацию при СН. В частности, при СНнФВ на основании результатов исследования EMPEROR-Reduced была разработана надёжная модель риска неблагоприятных исходов на основе биомаркеров, а именно сочетания NT-proBNP и вч-тропонина-Т [30]. Прогностическая значимость комбинации NT-proBNP и вч-тропонина Т также была установлена и на основании данных исследования EMPEROR-Preserved, включавших пациентов с СНсФВ [31].

Одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании СНсФВ играет хроническое системное воспаление. По данным исследований биомаркеров при СНсФВ, по сравнению с СНнФВ наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α и др [32]. При этом в отношении ряда маркеров была выявлена связь с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом СНсФВ. В нескольких работах была показана связь между повышенным уровнем вчСРБ и риском неблагоприятных исходов при СНсФВ, в том числе после поправки на уровни НУП [33, 34]. Более поздние исследования выявили более сильную прогностическую значимость при СНсФВ по сравнению с СНнФВ уровня СРБ как для смертности от всех причин, так и для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), представляющий собой маркер воспаления, экспрессируется в различных типах клеток в ответ на повреждение ткани, ишемию или стресс. Исследования показали, что

повышенный уровень GDF-15 в крови является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин, повторной госпитализации по поводу СН и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин и первая госпитализация по поводу СН) у пациентов с СНсФВ, и его прогностическое значение может быть выше, чем у NT-proBNP [36, 37].

Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев патогенеза СНсФВ. Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, секретируемый эндотелиальными клетками сосудов и мегакариоцитами, и считается маркером повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток. В исследовании Kleber ME et al. фактор фон Виллебранда служил независимым фактором риска смертности от всех причин у пациентов с СНсФВ после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, NT-proBNP, функцию почек [38].

N-оксид триметиламина (ТМАО) является одним из важных метаболитов кишечной флоры, и процесс его метаболизма тесно связан с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные уровни ТМАО могут ускорить прогрессирование СН, провоцируя окислительный стресс и воспаление, способствуя фиброзу миокарда, влияя на митохондриальный энергетический обмен и другие процессы [39]. Dong Z et al. определили, что уровни ТМАО в плазме у пациентов с СНсФВ значительно превосходили таковые у контрольной группы, не имеющей СН [40]. В экспериментальных исследованиях на мышиных моделях СНсФВ была выявлена связь циркулирующего ТМАО с выраженностью фиброза миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ [41]. Данные о прогностическом значении ТМАО при СНсФВ противоречивы. Schuett K et al. не выявили корреляции между уровнем ТМАО в крови и прогнозом при СНсФВ [42]. Однако в ряде исследований повышение концентрации ТМАО в сыворотке крови было связано с риском неблагоприятных исходов, в том числе смертности и госпитализаций по поводу СН [43, 44].

Остеопонтин представляет собой белок, участвующий в передаче сигналов между кардиомиоцитами и компонентами внеклеточного матрикса, регуляции ангиогенеза и репарации тканей, способствующий превращению фибробластов в миофибробласты и синтезу белков внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия остеопонтина связана с прогрессированием фиброза и увеличением риска развития СН [45]. В исследовании Tromp J и соавт. продемонстрирована прогностическая значимость остеопонтина в отношении смертности от всех причин и риска повторных госпитализаций по поводу СН в течение 18 месяцев при СНсФВ, но не при СНнФВ [32]. В многовариантной прогностической модели при СНсФВ, которая включала демографические, клинические и биохимические параметры, концентрация остеопонтина в плазме оказалась независимым предиктором смерти от всех причин [46].

Оценка маркеров фиброза и ремоделирования миокарда играет важную роль в представлении о патофизиологии СНсФВ. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют связь галектина-3 с развитием СН и участие его в различных процессах, которые играют роль в патогенезе СНсФВ, включая пролиферацию

миофибробластов, фиброгенез, воспаление, ремоделирование сердца и сосудов [47]. В исследовании Wu et al. уровни галектина-3 как в плазме, так и в миокарде коррелировали с тяжестью диастолической дисфункции [48]. На сегодняшний день прогностическая значимость галектина-3 была доказана в нескольких исследованиях с участием пациентов с СНсФВ. В исследовании PRIDE уровень галектина-3 в плазме коррелировал с повышенным давлением наполнения (более высоким соотношением E/e') [49]. Кроме того, самые высокие уровни галектина-3 в крови были связаны с более высоким риском 4-летней смертности независимо от размеров и функции ЛЖ [50].

ST2-рецептор, относящийся к семейству рецепторов интерлейкина-1, продуцируется фибробластами и кардиомиоцитами в ответ на растяжение кардиомиоцитов и/или перегрузку давлением. Установлено, что высокий уровень растворимого ST2 ассоциирован с фиброзом миокарда, гипертрофией и неблагоприятным ремоделированием сердца [51]. Определение растворимого ST2 может быть полезным при стратификации риска пациентов с СНсФВ. К примеру, в исследовании PARADIGM-HF исходный уровень растворимого ST2 оказался независимым предиктором госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации [52]. Однако прогностическая значимость растворимого ST2 при СНсФВ неоднозначна: имеющиеся на сегодняшний день исследования носили в основном ретроспективный характер и значительно отличались по критериям включения [53].

Гемодинамические предикторы неблагоприятного прогноза и течения СНсФВ

Основным гемодинамическим нарушением при СНсФВ является повышение давления наполнения ЛЖ, обусловленное диастолической дисфункцией [54]. Повышенное давление наполнения ЛЖ является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с СНсФВ. Было доказано, что прогноз у пациентов с СНсФВ зависит от выраженности нарушения диастолической функции и уровня давления наполнения ЛЖ в покое [55, 56]. Однако при СНсФВ самым распространённым нарушением диастолической функции является изолированное замедление расслабления, при котором давление наполнения ЛЖ в покое обычно нормальное, эхокардиографические признаки повышения давления наполнения отсутствуют, а уровень мозгового натрийуретического гормона незначительно повышен или даже находится в пределах нормы [57]. К примеру, в исследовании Obokata M et al. было выявлено, что у 44% пациентов с СНсФВ давление наполнения ЛЖ (давление заклинивания в легочных капиллярах, оценённое с помощью катетеризации правых отделов сердца) составляло менее 15 мм рт. ст. в покое, при этом значительно возрастало при нагрузке (выше 25 мм рт. ст.) [58]. Поэтому у многих больных с СНсФВ оценить переносимость нагрузки и тяжесть заболевания можно лишь с помощью диастолического стресс-теста, в ходе которого можно в том числе оценить резервные возможности организма (прежде всего, диастолический, систолический, хронотропный, левопредсердный резервы), от сохранности которых зависит нормальная переносимость нагрузки. Согласно европейским рекомендациям

по диагностике СНсФВ, проведение диастолического стресс-теста является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [59].

В ряде исследований была показана высокая прогностическая значимость диастолического стресс-теста. Holland D. et al. установили, что повышение давления наполнения при нагрузке ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при СНсФВ; при этом наихудший прогноз отмечался у лиц с ишемией миокарда при нагрузке [60]. В исследовании Shim C. et al. было показано, что у пациентов с повышением давления в легочной артерии при нагрузке соотношение $E/a' > 15$ (то есть повышенное давление наполнения) при нагрузке в 50 ватт явилось независимым предиктором неблагоприятного прогноза [61]. В инвазивном исследовании Dorfs S. et al. обследовали 355 пациентов с подозрением на СНсФВ; было показано, что давление наполнения ЛЖ как в покое, так и на высоте нагрузки с высокой точностью предсказывает прогноз [56].

При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ и отсутствие должного прироста скорости расслабления (снижение диастолического резерва). При этом у многих пациентов имеет место не только нарушение диастолического резерва, но и снижение систолического резерва, когда при нагрузке ЛЖ не в состоянии увеличить свою сократимость в должной степени. Исследования показали, что нарушение систолического резерва способствует снижению переносимости нагрузки, снижению присасывающего эффекта ЛЖ и сердечного выброса, а также повышению давления наполнения ЛЖ [62, 63]. Kosmala W. et al. выявили, что нарушение как диастолического, так и систолического резервов являлись независимыми предикторами неблагоприятного прогноза и усиливали прогностическую значимость клинических показателей и NT-proBNP [64].

Однако, несмотря на ослабление диастолического резерва, у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией нормальное наполнение ЛЖ поддерживается за счет усиления сократимости левого предсердия (ЛП) [64]. У пациентов с СНсФВ также ослаблен и резерв сокращения ЛП, и необходимый прирост наполнения ЛЖ при нагрузке становится возможен лишь за счёт роста среднего давления в ЛП. На ранних стадиях СНсФВ среднее давление в ЛП увеличивается только во время нагрузки, однако в дальнейшем за счёт повышения жесткости ЛП остается повышенным и в состоянии покоя [65]. Показано, что функциональные нарушения ЛП являются самыми ранними патофизиологическими нарушениями при переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ [66]. Увеличение размера ЛП является надёжным ультразвуковым показателем, отражающим дисфункцию и повышенное давление в полости ЛП, и служит предиктором неблагоприятного прогноза при СН, в том числе СНсФВ [67]. Однако оценка лишь объёмных показателей часто недостаточна для выявления дисфункции ЛП. Анализ деформации ЛП является надёжным методом выявления дисфункции ЛП, а снижение его резервуарной функции обладает прогностической значимостью при СНсФВ [68].

Хроническое повышение давления в ЛП приводит к патологическому ремоделированию легочного сосудистого

русла, развитию лёгочной гипертензии и нередко, как следствие, дисфункции правого желудочка (ПЖ) [69]. Исследования демонстрируют тесную связь между лёгочной гипертензией и прогнозом при СНсФВ. В нескольких работах было установлено, что более высокое систолическое давление в лёгочной артерии коррелирует с увеличением числа повторных госпитализаций у пациентов с СНсФВ [70, 71]. Кроме того, повышенное систолическое давление в ПЖ, а также снижение систолической функции ПЖ ассоциировано с более высоким риском смертности при СНсФВ [72, 73]. Не случайно исследователями выделен отдельный фенотип СНсФВ — со смешанной пост-/прекапиллярной лёгочной гипертензией, характеризующийся более выраженным нарушением толерантности к физическим нагрузкам и худшим прогнозом [74].

Кроме того, у некоторых пациентов с СНсФВ присутствует ограничение лёгочного сосудистого резерва, которое проявляется как неспособность снизить лёгочное сосудистое сопротивление при нагрузке [62]. Было установлено, что нарушение легочного сосудистого резерва также связано с неблагоприятными клиническими исходами [75].

Функция ПЖ — одна из основных детерминант прогноза пациентов с СНсФВ и лёгочной гипертензией. В ряде работ описан вклад динамики систолической функции ПЖ в прогноз пациентов с СНсФВ. Результаты метаанализа автора Gorter TM et al. продемонстрировали, что снижение значения показателя систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) на 5 мм ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН на 38% и риска летального исхода на 26% у пациентов с СНсФВ [76]. В исследовании Melenovsky V. et al. наличие дисфункции ПЖ у пациентов с СНсФВ ассоциировалось с увеличением риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза после поправки на уровень систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) [77]. Такой показатель, как правожелудочково-артериальное соотношение, оценённое как отношение TAPSE к СДЛА, по данным эхокардиографии, также является мощным предиктором выживаемости у пациентов с СНсФВ. Значение TAPSE/СДЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. ассоциируется с десятикратным увеличением риска летального исхода у пациентов с СН [78].

Дисфункция ПЖ при СНсФВ не опосредована исключительно высокой постнагрузкой, обусловленной лёгочной гипертензией [79]. Многие пациенты с близким к нормальному давлению в лёгочной артерии в покое также имеют дисфункцию ПЖ. У пациентов с СНсФВ при сохранной функции ПЖ в покое встречается также ослабление правожелудочкового резерва, что подчеркивает тот факт, что патофизиология СНсФВ не ограничена лишь нарушением диастолической функции ЛЖ [64]. Дисфункция ПЖ связана с ремоделированием правых отделов сердца. Было показано, что увеличение диаметра, площади и толщины стенки ПЖ предсказывает неблагоприятный исход при СНсФВ [80].

При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ и отсутствие должного прироста скорости расслабления (снижение диастолического резерва), однако у многих больных можно выявить и другие

У пациентов с СНсФВ прогноз зависел от состояния резервов сердца, но не от состояния сердца в покое.
In patients with HfEF, the prognosis depended on the state of cardiac reserves, but not on the state of the heart at rest.

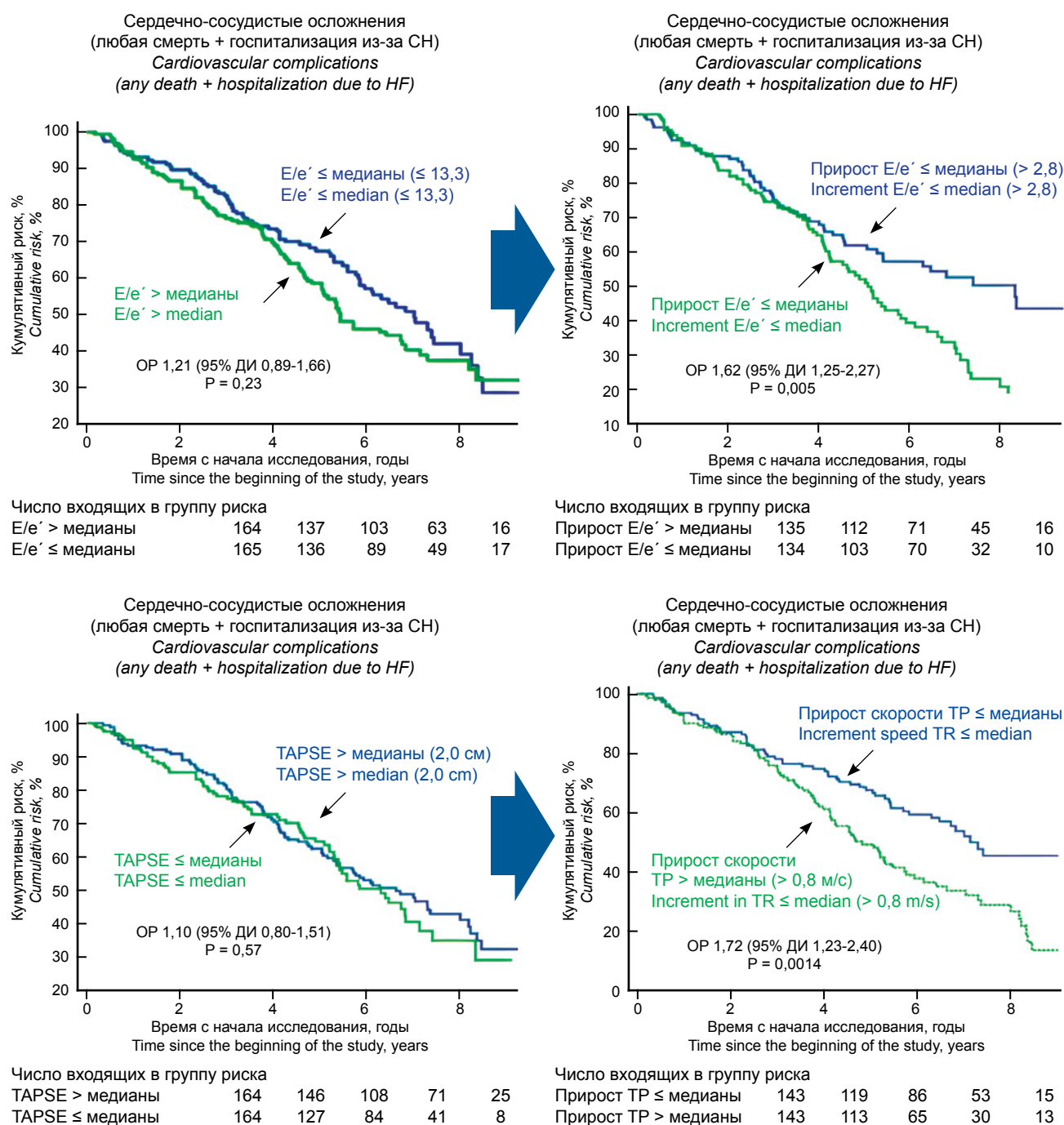


Рисунок 1. Влияния диастолического и правожелудочкового резервов сердца на прогноз СНсФВ
Figure 1. The influence of diastolic and right ventricular reserves of the heart on the prognosis of HFpEF

нарушения, каждое из которых вносит свою лепту в плохую переносимость нагрузок: недостаточный прирост сократимости обоих желудочков (снижение систолического резерва) и частоты сердечных сокращений (снижение хронотропного резерва), дисфункция левого предсердия (снижение предсердного резерва) и др. Больные с СНсФВ

могут различаться по степени истощения этих резервов; прогностическая значимость этих различий не ясна.

Нами проведено исследование с участием 348 пациентов со стабильной СНсФВ II–III функционального класса по NYHA, медиана наблюдения составила 5,4 [3,5; 7,0] года. По результатам проведённого анализа было

определено, что прогноз СНсФВ не зависел от величины давления наполнения ЛЖ (соотношения E/e') и сократимости правого желудочка (показателя TAPSE) в покое, но зависел от того, насколько сильно эти показатели изменялись при физической нагрузке (диастолическом стресс-тесте), то есть от состояния, соответственно, диастолического и правожелудочкового резервов (рис. 1) [81].

Заключение

В настоящем обзоре были рассмотрены различные клинические, гемодинамические и биохимические предикторы неблагоприятного прогноза и течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

На сегодняшний день возможности эффективного лечения СНсФВ ограничены, а прогностическая значимость определена лишь для общепринятых клинических и стандартных эхокардиографических показателей в покое. Недавние достижения в области ранней диагностики и подходов к лечению пациентов с СНсФВ, возможно, смогут способствовать улучшению прогноза и течения заболевания у таких больных. Обнаружение независимых предикторов неблагоприятного прогноза/тяжелого течения СНсФВ позволит разработать прогностический алгоритм, с помощью которого можно будет выявлять больных, которым требуется более тщательное наблюдение и/или более интенсивное медикаментозное лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023;147(14):e674. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
2. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. Erratum in: *Circulation*. 2022;146(10):e141. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
3. Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia*. 2022;62(7):44-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.7.n2058>
4. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1257-1266. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1202>
5. Kenchaiah S, Vasan RS. Heart Failure in Women--Insights from the Framingham Heart Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):377-390. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6599-0>
6. Huang R, Wu R, Lin Y, Zhong X, Ye X, et al. Time-averaged cumulative blood pressure and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: analysis from the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *J Hypertens*. 2022;40(10):1918-1926. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003177>
7. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Nochioka K, Mitchell GF, et al. Pulse Pressure, Prognosis, and Influence of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2021;77(2):546-556. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16277>
8. Ovchinnikov A, Belyavskiy E, Potekhina A, Ageev F. Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy Is a Potent Risk Factor for the Development of HFpEF but Not HFrEF: Results of a Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3885. <https://doi.org/10.3390/jcm11133885>
9. Garg P, Assadi H, Jones R, Chan WB, Metherall P, et al. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2021;11(1):617. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79729-6>
10. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-2873. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.063>
11. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):324-331. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890>
12. Pandey A, Berry JD, Drazner MH, Fang JC, Tang WHW, Grodin JL. Body Mass Index, Natriuretic Peptides, and Risk of Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Analysis From the TOPCAT Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e009664. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009664>
13. Voulgari C, Moyssakis I, Papazafropoulou A, Perrea D, Kyriaki D, et al. The impact of metabolic syndrome on left ventricular myocardial performance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(2):121-127. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1063>
14. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-1142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.081>
15. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
16. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>

17. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, Novak M, Rosengren A. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation*. 2012;125:AP208.
https://doi.org/10.1161/circ.125.suppl_10.AP208
18. Xie Z, Qi B, Wang Z, Li F, Chen C, et al. Ablation for atrial fibrillation improves the outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Europace*. 2023;26(1):euad363.
<https://doi.org/10.1093/europace/euad363>
19. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006;151(2):444-450.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.066>
20. Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander AA, et al. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):189-199.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.052>
21. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, Anker SD, Perro-ne SV, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):245-254.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.003>
22. O'Meara E, de Denuis S, Rouleau JL, Desai A. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):350-358.
<https://doi.org/10.1007/s11897-013-0160-x>
23. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
24. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):569-577.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654>
25. Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):809-817.
<https://doi.org/10.1002/ehfj.274>
26. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):859-867.
<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft048>
27. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
28. Okuyama R, Ishii J, Takahashi H, Kawai H, Muramatsu T, et al. Combination of high-sensitivity troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts future hospital admission for heart failure in high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2017;32(7):880-892.
<https://doi.org/10.1007/s00380-017-0948-9>
29. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):136-145.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4726>
30. Pocock SJ, Ferreira JP, Gregson J, Anker SD, Butler J, et al. Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(43):4455-4464.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab579>
31. Pocock SJ, Ferreira JP, Packer M, Zannad F, Filippatos G, et al. Biomarker-driven prognostic models in chronic heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1869-1878.
<https://doi.org/10.1002/ehfj.2607>
32. Tromp J, Khan MA, Klip IT, Meyer S, de Boer RA, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e003989.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003989>
33. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1628-1637.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00582-9)
34. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1081-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.050>
35. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed KB, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1141-1150.
<https://doi.org/10.1007/s10741-020-09927-x>
36. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2014;30(3):338-344.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.12.010>
37. Yin D, Yan X, Bai X, Tian A, Gao Y, Li J. Prognostic value of Growth differentiation factors 15 in Acute heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(2):1025-1034.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.14271>
38. Kleber ME, Koller L, Goliasch G, Sulzgruber P, Scharnagl H, et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):25-32.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001478>
39. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev*. 2021;34(1):125-146.
<https://doi.org/10.1017/S0954422420000177>
40. Dong Z, Zheng S, Shen Z, Luo Y, Hai X. Trimethylamine N-Oxide is Associated with Heart Failure Risk in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Lab Med*. 2021;52(4):346-351.
<https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa075>
41. Salzano A, Israr MZ, Yazaki Y, Heaney LM, Kanagala P, et al. Combined use of trimethylamine N-oxide with BNP for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the DIAMONDHFpEF study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(19):2159-2162.
<https://doi.org/10.1177/2047487319870355>

42. Schuett K, Kleber ME, Scharnagl H, Lorkowski S, März W, et al. Trimethylamine-N-oxide and Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3202-3204.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.064>
43. Salzano A, Israr MZ, Yazaki Y, Heaney LM, Kanagala P, et al. Combined use of trimethylamine N-oxide with BNP for risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the DIAMONDHFpEF study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(19):2159-2162.
<https://doi.org/10.1177/2047487319870355>
44. Kinugasa Y, Nakamura K, Kamitani H, Hirai M, Yanagi-hara K, et al. Trimethylamine N-oxide and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2103-2110.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.13290>
45. Abdelaziz Mohamed I, Gadeau AP, Hasan A, Abdulrahman N, Mraiche F. Osteopontin: A Promising Therapeutic Target in Cardiac Fibrosis. *Cells*. 2019;8(12):1558.
<https://doi.org/10.3390/cells8121558>
46. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):43-49.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.746172>
47. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):107-117.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168>
48. Wu CK, Su MY, Lee JK, Chiang FT, Hwang JJ, et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices. *Sci Rep*. 2015;5:17007.
<https://doi.org/10.1038/srep17007>
49. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1217-1224.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.061>
50. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):826-832.
<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq091>
51. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Frati L, Corsi Romanelli MM. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;116:105619.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
52. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004446.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446>
53. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, et al. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem*. 2011;57(6):874-882.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.159277>
54. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-1959.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032566>
55. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-944.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229>
56. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3103-3112.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu315>
57. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-595.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701>
58. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825-838.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822>
59. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(13):1274.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
60. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):149-156.
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.908152>
61. Shim CY, Kim SA, Choi D, Yang WI, Kim JM, et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*. 2011;97(17):1417-1424.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2010.220467>
62. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3293-3302.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>
63. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):36-46.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.037>
64. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Rojek A, Mysiak A, Dabrowski A, Marwick TH. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):1737-1746.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.028>
65. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-515.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.83>
66. Ovchinnikov AG, Potekhina A, Belyavskiy E, Gvozdeva A, Ageev F. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(8):1073-1083.
<https://doi.org/10.1002/jcu.23318>
67. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of

- Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.029>
68. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>
 69. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002763. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763>
 70. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):367-377. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000823>
 71. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23(5):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.10.005>
 72. Kosmala W, Jellis CL, Marwick TH. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(3):257-266. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.044>
 73. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
 74. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014;130(25):2310-2320. Erratum in: *Circulation*. 2015;131(17):e424. doi: 10.1161/CIR.0000000000000202. Abou Ezzeddine, Omar F [corrected to AbouEzzeddine, Omar F]. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461>
 75. Ovchinnikov A, Potekhina A, Belyavskiy E, Ageev F. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension: Focus on Phosphodiesterase Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(8):1024. <https://doi.org/10.3390/ph15081024>
 76. Huang W, Oliveira RKF, Lei H, Systrom DM, Waxman AB. Pulmonary Vascular Resistance During Exercise Predicts Long-Term Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2018;24(3):169-176. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.11.003>
 77. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1472-1487. <https://doi.org/10.1002/ehf.630>
 78. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-3462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193>
 79. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvichio S, Menicanti L, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):H1373-81. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>
 80. Burke MA, Katz DH, Beussink L, Selvaraj S, Gupta DK, et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):288-299. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000854>
 81. Ovchinnikov A, Filatova A, Sobolevskaya M, Potekhina A, Svirida O, et al. The prognostic role of cardiac hemodynamic reserves in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):p e242. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0001021964.41256.b4>

Информация об авторах

Соболевская Мария Сергеевна, лаборант-исследователь отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>; msobolevskaya95@mail.ru

Гвоздева Анна Дмитриевна, к.м.н. врач функциональной диагностики Городская клиническая больница имени Давыдовского; Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>; gvozdevaannalech@gmail.com

Свирида Ольга Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>; olgasvirida@yandex.ru

Филатова Анастасия Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса

Information about the authors

Maria S. Sobolevskaya, Laboratory Assistant-Researcher, Department of Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7641-5191>; msobolevskaya95@mail.ru

Anna D. Gvozdeva, Cand. Sci. (Med.), functional diagnostics doctor, Hospital City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky at Moscow, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5684-9842>; gvozdevaannalech@gmail.com

Olga N. Svirida, Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Laboratory of Myocardial Fibrosis and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Researcher of the Department of Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies of the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1317-036X>; olgasvirida@yandex.ru

Anastasiia Y. Filatova, Cand. Sci. (Med.), researcher of Laboratory of Myocardial Fibrosis and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, researcher of Laboratory of Cell Immunology of the ac. V.N. Smirnov Institute of Experimental

Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии Института Экспериментальной Кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>; anastasia.m088@yandex.ru

Cardiology National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>; anastasia.m088@yandex.ru

Вклад авторов

Соболевская М.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Гвоздева А.Д. — обзор публикаций по теме статьи;
Свирида О.Н. — обзор публикаций по теме статьи;
Филатова А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contribution

Maria S. Sobolevskaya — review of publications on the topic of the article; writing the text of the manuscript;
Anna D. Gvozdeva — review of publications on the topic of the article;
Olga N. Svirida — review of publications on the topic of the article;
Anastasiia Y. Filatova — review of publications on the topic of the article, article editing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 24.06.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 05.08.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 04.09.2024

УДК: 616-053.2-056.54

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-49-57>

Оценка клинического состояния и прогнозирование исходов у новорождённых из группы neonatal near miss по шкалам КШОНН, TRIPS и CRIB

Д.А. Абакарова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, П.А. Кадочникова

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Диана Арсеновна Абакарова, dianka.abakarova@yandex.ru

Аннотация. Цель: провести сравнительную характеристику неонатальных шкал, используемых в оценке тяжести состояния и прогнозирования исходов у новорождённых детей. **Материалы и методы:** в исследование включены 70 новорождённых, рождённых в период с 2021 г. по 2022 г. в ФГБУ «НИИ ОММ». В зависимости от гестационного возраста сформированы 3 группы: в I группу включены новорождённые ГВ 23–29,6 недель (n=24); во II группу — дети ГВ 30–36,6 недель (n=29) и III группу составили доношенные новорождённые ГВ 37–40 недель (n=17). **Результаты:** по клинической шкале оценки недоношенных новорождённых выявлено, что в I группе в 45,8% случаев состояние новорождённых, набравших наибольшее количество баллов, расценивалось как крайне тяжёлое нестабильное. Летальность в этой когорте детей составила 36,3%. По данным шкалы транспортного индекса физиологической стабильности, максимальное количество баллов регистрировалось у 12,5% недоношенных новорождённых из I группы, состояние которых расценивалось как крайне тяжёлое и нестабильное, однако летального исхода в этой подгруппе не выявлено. По данным индекса клинического риска для детей раннего возраста, летальный исход выявлен в 66,7% случаев в I группе у новорождённых с 7–9 баллами, тогда как в III группе выявлен летальный исход среди новорождённых, набравших 4–6 баллов. **Заключение:** в настоящее время остается актуальной задача по созданию универсальной шкалы оценки не только тяжести и стабильности состояния новорождённых, но и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: neonatal near miss, КШОНН, TRIPS, CRIB, оценочные шкалы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Абакарова Д.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А. Оценка клинического состояния и прогнозирования исходов у новорождённых из группы neonatal near miss по шкалам КШОНН, TRIPS и CRIB. Медицинский вестник Юга России. 2024;15(4):49-57. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-49-57.

Assessment of the clinical condition and prediction of outcomes in newborns from the neonatal near miss group using the CASPN, TRIPS and CRIB scales

D.A. Abakarova, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, P.A. Kadochnikova

Urals Research Institute for Maternal and Child Health Protection, Ekaterinburg, Russia

Corresponding author: Abakarova Diana Arsenovna, dianka.abakarova@yandex.ru

Abstract. Objective: to conduct a comparative characterization of neonatal scales used in assessing severity of condition and predicting outcomes in newborn infants. **Materials and methods:** the study included 70 newborns born in 2021 until 2022 at the Federal State Budgetary Institution “Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care”. Depending on gestational age, 3 groups were formed: group 1 included newborns gestational age 23–29.6 weeks (n=24); group 2 included children aged 30–36.6 weeks (n=29) and group 3 included full-term newborns aged 37–40 weeks (n=17). **Results:** according to the clinical scale for assessing premature newborns, it was revealed that in group 1, in 45.8% of cases, the condition of newborns who scored the highest number of points was assessed as extremely severe and unstable. Mortality in this cohort of children was 36.3%. According to the Transport Index of Physiological Stability scale, the maximum number of points was recorded in 12.5% of premature newborns from group 1, whose condition was assessed as extremely severe and unstable, but no death was detected in this subgroup. According to the clinical risk index for young children, a lethal outcome was detected in 66.7% of cases in the 1st group in newborns with 7–9 points, while in the 3rd group, a lethal outcome was detected among newborns who scored 4–6 points. **Conclusions:** currently, the task of creating a universal scale for assessing not only the severity and stability of the condition of newborns, but also predicting adverse outcomes remains urgent.

Keywords: neonatal near miss, CASPN, TRIPS, CRIB, evaluation scales.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Abakarova D.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Kadochnikova P.A. Assessment of the clinical condition and prediction of outcomes in newborns from the neonatal near miss group using the CASPN, TRIPS and CRIB scales. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):49-57. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-49-57.

Введение

Оценить объективно степень тяжести состояния новорождённого ребёнка сложно, что связано не только с анатомо-физиологическими особенностями детей разного гестационного возраста, наличием у них «пограничных» состояний, но и различными компенсаторными возможностями пациентов в периоде ранней адаптации.

Существующие неонатальные шкалы являются эффективным инструментом оценки тяжести состояния новорождённых, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Выбор шкалы, которая может быть использована как основа для проведения подробной оценки тяжести и стабильности состояния, определяется возможностью использования её в реальных клинических условиях.

Для объективной оценки степени тяжести состояния недоношенных новорождённых Буштыревым В.А. и соавт. в 2005 г. была разработана «Клиническая шкала оценки недоношенных новорождённых» (КШОНН) [1]. Авторами заявлено, что КШОНН позволяет оценивать состояние как недоношенных, так и доношенных новорождённых [2]. Основу шкалы составляют скрининговые тесты, оценивающие функциональную активность центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, состояние печени, температуру тела, а также оценку кожных покровов. Степень выраженности каждой из систем оценивают от 0 до 2 баллов. Согласно КШОНН, транспортировка в стационар более высокого уровня оказания медицинской помощи возможна только при общем состоянии ребёнка, соответствующем не более чем 8 баллам. При общей сумме баллов от 9 до 14 риск летального исхода возрастает, транспортировка противопоказана. По данным литературы, благодаря объективной оценке степени тяжести состояния новорождённых, согласно шкале КШОНН, удалось снизить процент смертности в группе транспортированных детей с 8,3% в 2013г. до 3,0% в 2015 г. [3–6].

В период с 2017 г. по 2018 г. было проведено когортное исследование, посвящённое изучению исходов госпитального этапа у новорождённых. Перед транспортировкой состояние всех новорождённых оценивали по шкале КШОНН. Результаты показали, что по мере увеличения оценки по КШОНН повышалось количество детей, требовавших перевода на высокочастотную искусственную вентиляцию лёгких, инфузию дофамина и эпинефрина [7].

Транспортный индекс риска физиологической стабильности новорождённого (TRIPS — Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants) разработанный Lee S.K., Zupancic J.A.F., et al. в 2001 г. (Vancouver, British Columbia, Canada), используется в оценке степени тяжести и стабильности состояния новорождённых перед транспортировкой. С помощью шкалы можно выявить новорождённых с высоким риском смертности. Шкала включает в себя оценку температуры тела,

состояние дыхательной системы, систолического артериального давления, ответ на вредные стимулы. Общая оценка по TRIPS — это сумма баллов по 4 вышеперечисленным параметрам. Минимальная оценка — 0 баллов, максимальная — 65 баллов. Чем выше оценка по TRIPS, тем выше риски летального исхода в процессе транспортировки новорождённого [5, 6, 8–13].

Индекс клинического риска для детей раннего возраста (CRIB — Clinical Risk Index For Babies) впервые был опубликован в июльском номере журнала Lancet в 1993 г. Cockburn F. et al. разработали систему оценки состояния новорождённых сразу после рождения в течение 12 часов. По шкале CRIB оценивают: массу тела при рождении, гестационный возраст, наличие/отсутствие врождённых пороков развития, дефицит/избыток оснований, а также максимальную и минимальную кислородную зависимость. При внесении данных в шкалу CRIB может быть пропущен только показатель газового гомеостаза ВЕ (дефицит/избыток оснований), в этом случае, согласно инструкции к CRIB, он может быть принят за нормальный. Максимальная оценка — 23 балла, минимальная оценка — 0 баллов. С возрастанием суммы баллов по CRIB увеличивается риск летального исхода. Данная шкала была разработана тридцать лет назад, до начала широкого применения сурфактанта и антенатального применения кортикостероидов, когда смертность среди недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) была гораздо выше. Согласно инструкции к шкале, CRIB (разработанная в Великобритании и используемая в основном в Европе) применима для детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г.) [13, 14].

Необходимо помнить, что степень тяжести состояния ребёнка является непостоянным показателем и требует динамической оценки. Таким образом, оценочная шкала позволит объективизировать данные о состоянии новорождённого на момент поступления в отделение реанимации и в динамике, на фоне проводимой терапии.

Цель исследования — провести сравнительную характеристику неонатальных шкал, используемых в оценке тяжести состояния и прогнозирования исходов у новорождённых.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включены 70 новорождённых, рождённых в результате одноплодной и многоплодной беременности и получавших терапию в ОРИТ ФГБУ «НИИ ОММ» в период с 2021 г. по 2022 г. В зависимости от гестационного возраста (ГВ) сформированы 3 группы: I группу составили новорождённые ГВ 23–29,6 недель (n=24); II группу — дети ГВ 30–36,6 недель (n=29) и III группу — доношенные новорождённые ГВ 37–40 недель (n=17). Критерии включения в исследование: тяжёлая асфиксия при рождении, респираторный дистресс синдром, внутриутробная инфекция,

Таблица / Table 1

Характеристика групп исследования
Characteristics of the study groups

Параметры Options	I группа (n=24) 1 st group (n=24), M±SD	II группа (n=29) 2 nd group (n=29), M±SD	III группа (n=17) 3 rd group (n=17), M±SD	p
Гестационный возраст, недели Gestational age, weeks	26,52±1,88	33,72±1,83	38,76±1,03	$p_{1,2}<0,01$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,05$
Масса тела при рождении, г Body weight at birth, gm	868,75±226,56	2331,3±704,88	3354,12±468,82	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}>0,05$
Оценка по шкале Апгар 1 мин., баллы Apgar score 1 min., points	2,54±0,93	3,21±1,18	2,59±1,46	$p_{1,2; 1,3; 2,3}>0,05$
Оценка по шкале Апгар 5 мин., баллы Apgar score 5 min., points	4,71±1,2	5,24±1,24	4,35±1,54	$p_{1,2; 1,3; 2,3}>0,05$

недоношенность. Критерии не включения: синдром задержки роста плода, синдром фето-фетальной трансфузии, врожденные пороки развития центральной нервной системы, наследственные болезни обмена веществ.

Оценка состояния новорожденных проводилась в течение первых суток жизни по трем шкалам: CRIB, TRIPS и КШОНН.

Исследование одобрено этическим комитетом Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества (протокол №12 от 21.09.2020 г.).

Проведен анализ медицинской документации (индивидуальные обменные карты беременных, истории родов, истории развития и болезни новорожденных). От всех женщин получено информированное добровольное согласие.

При анализе структуры экстрагенитальной патологии установлено, что у женщин отмечались нарушения со стороны эндокринной системы. Ожирение регистрировалось в 25%, 24%, 23,5% случаев, сахарный диабет — в 8,3%, 3,4% и 11,8% случаев соответственно в I, II и III группах. Анемия различной степени тяжести диагностирована в 45%, 34% 35% случаев, тромбоцитопения — в 13,8%, 0% и 5,9% в I и III группах, хроническая артериальная гипертензия в анамнезе — у 25%, 17,2% и 5,9% женщин.

Согласно данным акушерско-гинекологического анамнеза, выявлено, что течение настоящей беременности у женщин осложнялось острой респираторно-вирусной инфекцией (8,3%; 13,8%; 17,6%), подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (33%; 38%; 35,3%), развитием хронической фетоплацентарной недостаточности (46%; 45%; 35,3%), нарушением маточно-плацентарного кровотока (41,7%; 31%; 17,6%), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (от 5,9% до 16,7%), гестационным сахарным диабетом (30%; 39,1%; 52,9%) и хориоамнионитом (23,3%; 0%; 5,9%), который достоверно чаще встречался у женщин I группы ($p_{1,2}<0,05$), что и явилось одним из основных показаний к экстренному родоразрешению женщин в сроке гестации менее 30 недель. Количество оперативных родоразрешений в группах достоверно не различалось.

Для статистического анализа применяли пакет компьютерных программ «Microsoft Excel» (2010), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Для описания количественных данных использовали среднее значение и стандартное отклонение. Для описания качественных параметров вычислялись доли и процентные соотношения. Результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Все обследованные новорожденные различались по гестационному возрасту и массе тела. Сопоставим был вес новорожденных II и III групп. Оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни в группах также не отличались.

Всем новорожденным в первые сутки жизни проводилась оценка газового гомеостаза, общего и биохимического анализов крови.

Декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз, характеризующийся снижением уровня pH, повышением уровня парциального давления углекислого газа (pCO_2 , мм рт. ст) и дефицитом оснований (BE, ммоль/л) выявлен в 33,3% случаев в I группе, у 34,5% новорожденных II группы и у 76,5% детей III группы ($p_{1,3}<0,05$). (табл. 2).

Повышение уровня лактата более 4,5 ммоль/л¹ регистрировалось в 45,8% случаев в I группе, у 34,5% детей — во II группе и у 76,5% новорожденных в III группе ($p_{1,2; 2,3}<0,05$).

В III группе декомпенсированный метаболический и лактацидоз явился следствием перенесенной тяжелой асфиксии при рождении.

По результатам общего анализа крови у 47% новорожденных детей I группы выявлена лейкопения ($<5,0 \times 10^9/\text{л}$) в 1-е сутки жизни (табл. 3).

1 Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. [Электронный ресурс]. - Пушино, 2018. Режим доступа: <https://diakonlab.ru/files/Lactate%202018%20mail.pdf> / Ссылка активна на 26.01.2024г

Таблица / Table 2
Показатели газового гомеостаза и кислотно-щелочного состояния у новорождённых всех групп
в возрасте 1 дня жизни
Indicators of gas homeostasis and acid-base status in newborns of all groups at the age of 1 day of life

Показатели <i>Parameters</i>	I группа (n=24) <i>1st group (n=24),</i> M±SD	II группа (n=29) <i>2nd group (n=29),</i> M±SD	III группа (n=17) <i>3rd group (n=17),</i> M±SD	p
pH	7,33±0,1	7,32±0,09	7,13±0,29	$p_{1,2; 2,3} > 0,05$ $p_{1,3} = 0,01087$
pCO ₂ , мм рт. ст <i>pCO₂, mmHg</i>	37±7,97	39,9±11,02	50,14±29,28	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
pO ₂ , мм рт. ст <i>pO₂, mmHg</i>	48,52±15,01	57±21,75	54,61±19,84	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л <i>HCO₃⁻, mmol/L</i>	19,65±2,8	19,77±2,94	14,68±5,44	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
BE, ммоль/л <i>BE, mmol/L</i>	-6,08±3,72	-6,08±3,72	-14,05±8,85	$p_{1,2; 2,3} > 0,05$ $p_{1,3} = 0,02778$
K ⁺ , ммоль/л <i>K⁺, mmol/L</i>	6,25±3,44	6,06±1,45	5,8±1,9	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Na ⁺ , ммоль/л <i>Na⁺, mmol/L</i>	131,87±6,59	135,14±3,37	137,57±3,79	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Ca ⁺⁺ , ммоль/л <i>Ca⁺⁺, mmol/L</i>	1,18±0,13	1,32±0,13	1,34±0,1	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Cl ⁻ , ммоль/л <i>Cl⁻, mmol/L</i>	106,38±3,39	107,57±4,6	103,24±6,5	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Лактат, ммоль/л <i>Lactate, mmol/L</i>	4,96±3,28	4,37±2,6	9,82±5,91	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} = 0,02515$ $p_{2,3} = 0,01338$

Таблица / Table 3
Результаты общего анализа крови у новорождённых всех групп в возрасте 1 дня жизни
Results of a general blood test in newborns of all groups at the age of 1 day of life

Показатели <i>Parameters</i>	I группа (n=24) <i>1st group (n=24),</i> M±SD	II группа (n=29) <i>2nd group (n=29),</i> M±SD	III группа (n=17) <i>3rd group (n=17),</i> M±SD	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л <i>WBC, 10⁹/L</i>	9,75±5,71	12,13±4,65	18,14±8,2	$p_{1,2} = 0,00586$ $p_{1,3; 2,3} > 0,05$
Эритроциты, 10 ¹² /л <i>RBC, 10¹²/L</i>	3,52±0,74	4,56±0,85	4,42±0,46	$p_{1,3} = 0,02947$ $p_{1,2; 2,3} > 0,05$
Гемоглобин, г/л <i>HGB, g/L</i>	154,16±31,62	171,55±32,69	178,17±18,22	$p_{1,3} = 0,02947$ $p_{1,2; 2,3} > 0,05$
Гематокрит, % <i>HTC, %</i>	41,5±8,53	47,01±9,03	46,64±5,07	$p_{1,3} = 0,02947$ $p_{1,2; 2,3} > 0,05$
Тромбоциты, 10 ⁹ /л <i>PLT, 10⁹/L</i>	192,45±78,47	215,81±62,65	184,52±67,07	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$

Во II группе лейкопения в 1-е сутки жизни не регистрировалась. В III группе снижение лейкоцитов менее $5,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 5,9% детей. Анемия ($\text{Hb} < 145 \text{ г/л}$; эритроциты $< 4,0 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит менее 45%) [15] регистрировались в I группе у 29,2% новорождённых и во II группе в 17,2% случаев. У новорождённых из III группы случаев анемии в 1-е сутки не выявлено ($p_{1,3} < 0,05$).

Одной из основных причин развития анемии в первые недели жизни стали флеботомические потери при взятии крови на анализы у недоношенных новорождённых I группы в связи с низкой массой тела, а у детей II группы — гемолитическая болезнь плода и новорождённого. Тромбоцитопения, характеризующаяся снижением уровня тромбоцитов в периферической крови менее

Таблица / Table 4

Результаты биохимического анализа крови у новорождённых всех групп в возрасте 1 дня жизни
Results of biochemical blood analysis in newborns of all groups at the age of 1 day of life

Показатели Parameters	I группа (n=24) 1 st group (n=24), M±SD	II группа (n=29) 2 nd group (n=29), M±SD	III группа (n=17) 3 rd group (n=17), M±SD	p
Общий белок, г/л Total Protein, g/L	36,57±6,26	45,82±7,13	53,82±6,19	p _{1,2} =0,00000 p _{1,3} =0,00000 p _{2,3} =0,03877
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	2,19±1,53	2,31±1,39	7,46±8,85	p _{1,3} =0,00131 p _{2,3} =0,00538 p _{1,2} >0,05
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protei, mg/L	14,85±17,31	4,75±4,04	17±37,93	p _{1,2} =0,00297 p _{1,3; 2,3} >0,05

150×10⁹ /л, встречалась во всех группах: в I группе в 29,2% случаев, во II группе — у 13,4% пациентов и в III группе — у 29,4% новорожденных детей.

По данным биохимического анализа крови в 1-е сутки жизни, у новорождённых из I группы в 96,7% случаев регистрировалась гипопроотеинемия (<45 г/л) (p_{1,2; 1,3; 2,3}<0,05), что связано с незрелостью и недоношенностью, как и снижение уровня глюкозы (<2,6 ммоль/л) у 56,7% новорождённых. Повышение С-реактивного белка (СРБ>10 мг/л), относящегося к белкам острой фазы, отмечалось в 33,3%(табл. 4).

Во II и III группах гипопроотеинемия выявлена у 42% и 0% детей, гипогликемия (<2,6 ммоль/л) определялась у 83% и 17,6% новорождённых, а повышение уровня СРБ выявлено в 8,3% и 11,8% случаев.

С учётом наличия выраженной дыхательной недостаточности крайне недоношенным новорождённым I группы в 46,6% случаев проводилась традиционная искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) и в таком же проценте — высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция лёгких (ВЧО ИВЛ).

Во II группе на ИВЛ с рождения переведены 78,3% новорождённых, в 13% случаев детям потребовалась ВЧО ИВЛ и 8,7% пациентов получило респираторную терапию СРАР.

В III группе проведение ИВЛ регистрировалось в 82,3%, ВЧО ИВЛ — в 11,8% случаев. Причиной дыхательной недостаточности у 58,8% доношенных новорождённых явилась перенесённая при рождении тяжёлая асфиксия, что в 41,2% случаев потребовало проведения терапевтической гипотермии, согласно Клиническим рекомендациям «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей» (2019 г.)². В остальных случаях причиной перевода детей на ИВЛ стала дыхательная недостаточность на фоне течения врождённой пневмонии.

У детей I группы преобладали внутриутробная инфекция (ВУИ) и врождённая пневмония в 86,6% и 83,3%

случаев (p_{1,2}<0,05; p_{1,3}<0,05). Во II группе эти патологии отмечались у 21,7% новорождённых. Среди доношенных новорождённых III группы диагноз «ВУИ» установлен у 23,5% детей, врождённая пневмония — в 35,3% случаев. У каждого пятого ребенка (20,1%) из I группы при рождении выявлена цитомегаловирусная инфекция. Осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), установленные по результатам нейросонографии, такие как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК 2 и 3 степени; 83,3%) и гипоксически-ишемическое нарушение ЦНС (96,7%), преобладали в I группе детей. Помимо глубокой морфофункциональной незрелости головного мозга, характеризующейся слабой выраженностью борозд и извилин, расширением межполушарной щели, увеличенным показателем диастаза кость-мозг, расширенными сосудистыми сплетениями, одной из причин развития ВЖК у новорождённых из I группы явилась перенесённая при рождении тяжёлая асфиксия.

С учётом тяжести состояния, нестабильной гемодинамики всем новорождённым проводилась эхокардиография в 1–3-и сутки жизни. По данным УЗИ сердца, открытый артериальный проток (ОАП) выявлен у новорождённых I, II и III групп в 15,4%, 8% и 36% случаев. Ишемия миокарда и снижение сократительной функции миокарда зарегистрированы у 7,7% и 31% детей I группы, у 9% новорожденных III группы выявлены гипоплазия дуги и предуктальная коарктация аорты. Во II группе детей патологий не обнаружено.

В I группе инфузию 4% допамина получили 95% новорождённых, из них 56,5% детей потребовало комбинацию допамина и добутамина. Во II группе инотропная терапия допамином проводилась в 90% случаев, из которых только 3,4% пациентам применяли комбинацию допамина и добутамина в связи с сохраняющейся стойкой артериальной гипотонией. В III группе инотропная поддержка проводилась в 64,7% случаев, введение добутамина не требовалось.

По результатам оценки новорождённых по шкале КШОНН установлено, что в I группе в 45,8% случаев состояние детей, набравших наибольшее количество баллов, расценивалось как крайне тяжёлое нестабильное (табл. 5).

2 Клинические рекомендации. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей. [Электронный ресурс]. - Москва, 2019. Режим доступа: http://neonatal22.ru/Protocol/protokol_hypothermia_2019.pdf / Ссылка активна на 26.01.2024г.

Таблица / Table 5

Оценка состояния новорождённых по шкале КШОНН
Assessment of the condition of newborns according to the CASPN scale

Баллы Points	I группа (n=24) 1 st group (n=24)		II группа (n=29) 2 nd group (n=29)		III группа (n=17) 3 rd group (n=17), M±SD		p
	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	
1–2 балла 1–2 points	0	0	0	0	0	0	
Летальный исход Death	0	0	0	0	0	0	
3–5 баллов 3–5 points	1	4,2	6	20,7	6	35,3	p₁₋₃=0,029
Летальный исход Death	0	0	0	0	1	16,7	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
6–8 баллов 6–8 points	12	50	16	55,2	5	29,4	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
Летальный исход Death	3	25	0	0	0	0	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
9–14 баллов 9–14 points	11	45,8	5	17,2	6	35,3	p₁₋₂=0,025
Летальный исход Death	4	36,3	0	0	0	0	p ₁₋₂ =0,023 p ₁₋₃ =0,028

Таблица / Table 6

Оценка состояния новорождённых по шкале TRIPS
Assessment of the condition of newborns according to the TRIPS scale

Баллы Points	I группа (n=24) 1 st group (n=24)		II группа (n=29) 2 nd group (n=29)		III группа (n=17) 3 rd group (n=17), M±SD		p
	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	
0–15 баллов 0–15 points	3	12,5	2	6,7	6	35,2	p₂₋₃=0,015
Летальный исход Death	0	0	0	0	0	0	
16–30 баллов 16–30 points	7	29,2	18	62,1	3	17,6	p₁₋₂=0,017 p₂₋₃=0,004
Летальный исход Death	3	42,3	0	0	1	33,3	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
31–45 баллов 31–45 points	10	41,2	9	31	8	47,7	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
Летальный исход Death	4	40	0	0	0	0	p₁₋₂=0,023
46–60 баллов 46–60 points	3	12,5	0	0	0	0	p _{1,2; 1,3; 2,3} >0,05
Летальный исход Death	0	0	0	0	0	0	

Таблица / Table 7

Оценка состояния новорождённых по шкале CRIB
Assessment of the condition of newborns using the CRIB scale

Баллы Points	I группа (n=24) 1 st group (n=24)		II группа (n=29) 2 nd group (n=29)		III группа (n=17) 3 rd group (n=17), M±SD		p
	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%	
0–3 баллов 0–3 points	6	25	24	82,8	9	52,9	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,031$
Летальный исход Death	1	16,7	0	0	0	0	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
4–6 баллов 4–6 points	7	29,2	3	10,3	7	41,2	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Летальный исход Death	0	0	0	0	1	14,3	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
7–9 баллов 7–9 points	6	25	1	3,4	0	0	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$
Летальный исход Death	4	66,7	0	0	0	0	$p_{1,2} = 0,023$
10–14 баллов 10–14 points	5	20,8	1	3,4	1	5,9	$p_{1,2} = 0,025$
Летальный исход Death	2	40	0	0	0	0	$p_{1,2; 1,3; 2,3} > 0,05$

Летальность в этой когорте детей составила 36,3%. Во II группе крайне тяжёлое нестабильное состояние регистрировалось в 17,2% случаев. Летального исхода в этой подгруппе не выявлено.

В III группе отмечался один случай летального исхода у новорождённого с врождённым пороком развития (ВПР) лёгких, состояние которого по шкале КШОНН расценивалось на 4 балла — как тяжёлое, но стабильное на момент оценки.

По данным шкалы транспортного индекса физиологической стабильности (TRIPS) максимальное количество баллов (более 46) набрали недоношенные новорождённые из I группы, состояние которых расценивалось как крайне тяжёлое нестабильное, однако летального исхода в этой подгруппе не выявлено (табл. 6).

В подгруппе новорождённых I группы, набравших 16–30 баллов летальность составила 42,3%. В 40% случаев наблюдались случаи летального исхода в подгруппе новорождённых с 31–45 баллами. В группе доношенных новорождённых случай летального исхода выявлен в подгруппе с 16–30 баллами, где ребёнок набрал 20 баллов из 65 максимальных.

По данным индекса клинического риска (CRIB), летальный исход выявлен в 66,7% случаев в I группе у новорождённых с 7–9 баллами, и у 14,3% детей из III группы с баллами 4–6 (табл. 7).

Летальность в когорте детей I группы с максимальным количеством баллов (10–14 баллов) составила 40%. Более 80% новорождённых во II группе набрали минимальное количество баллов по шкале CRIB

Обсуждение

Шкала Буштырева В.А. продемонстрировала возможность прогнозирования развития неблагоприятного исхода в I группе новорождённых, где чем выше балл, тем выше риски летальных исходов. Однако, по результатам оценки клинического состояния новорождённых, установлено, что, по КШОНН, состояние доношенного ребенка из III группы недооценено, так как в параметры шкалы не входят показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния, которые бы позволили оценить степень декомпенсации состояния новорождённого с врождённым пороком развития лёгких.

В отличие от КШОНН шкала TRIPS наиболее удобна в оценке состояния новорождённых, так как позволяет с наименьшим количеством показателей, дать наиболее развернутую картину тяжести и стабильности состояния пациента. Тем не менее, по результатам TRIPS, случаи летальных исходов были зафиксированы в подгруппах со средним количеством баллов, что также может говорить о том, что имеющихся параметров недостаточно для прогнозирования неблагоприятных исходов.

Учитывая тот факт, что CRIB изначально была разработана для новорождённых с массой тела менее 1500 г, её использование в группе доношенных новорождённых нецелесообразно, так как кроме данных о наличии ВПР, FiO₂ и результатов КОС, шкала подразумевает оценку массы тела и гестационного возраста. Следовательно, чем меньше гестационный возраст и масса тела, тем выше оценка по шкале CRIB.

Существующие на сегодняшний день шкалы наиболее удобны в оценке состояния недоношенных новорожденных и не позволяют в полном объеме оценить клиническую картину и тяжесть состояния доношенного ребенка.

Заключение

В настоящее время остается актуальной задача по созданию универсальной шкалы оценки не только тяжести и

стабильности состояния новорожденных, но и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Важно, чтобы шкала была доступной и простой в использовании, имея при этом максимальное количество данных, которые предоставят всю необходимую информацию реаниматологам и неонатологам, оказывающим помощь новорожденным, находящимся в критическом состоянии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Буштырев В.А., Лаура Н.Б., Захарова И.И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006;51(3):11–15. Bushtyrev V.A., Laura N.B., Zakharova N.I. The score rating of the health status of premature neonatal infants with perinatal infections. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2006;51(3):11–15. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9283640 EDN: HVDZYT
2. Буштырев В.А., Задириева С.В., Оборотова И.Н., Абрамова М.В. Клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного. *Практическая медицина*. 2008;6(30):26. Bushtyrev V.A., Zadirieva S.V., Oborotova I.N., Abramova M.V. Klinicheskaya shkala otsenki nedonoshennogo novorozhdenного. *Prakticheskaya meditsina*. 2008;6(30):26. (In Russian) eLIBRARY ID: 17963787 EDN: PDCQMV
3. Буштырев В.А. Стратегия снижения неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных и новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2017. Bushtyrev V.A. Strategiya snizheniya neonatal'noi zaboлеваemosti i smertnosti nedonoshennykh i novorozhdennykh deitei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg, 2017. (In Russ.)
4. Буштырев В.А., Будник Е.С., Кузнецова Н.Б. Критерии транспортабельности недоношенных новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 2015;(7):74–77. Bushtyrev V.A., Budnik E.S., Kuznetsova N.B. Transportability criteria for premature newborn infant. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(7):74–77. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23865001 EDN: UCGEON
5. Ермаченко М.Ф., Гвак Г.В., Попелков А.А., Земин Ю.А., Иванов Р.А., и др. Практическое обоснование необходимости разработки новой классификации риска транспортировки новорожденных. *Врач*. 2020;31(12):85–87. Ermachenko M.F., Gvak G.V., Popelkov A.A., Zemin Y.A., Ivanov R.A., et al. Practical justification of the need to develop a new classification of the risk of neonatal transportation. *Vrach*. 2020;31(12):85–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-12-19>
6. Ермаченко М.Ф., Гвак Г.В., Попелков А.А. Практическая классификация риска транспортировки новорожденных детей. *Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта российской федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием)*. Иркутск. 2021;(2):60–65. Ermachenko M., Gvak G., Popelkov A. Practical classification of the risk of transporting newborn children. *Current issues of public health and healthcare at the level of the constituent entity of the Russian Federation. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference (with international participation)*. Irkutsk, 2021; 2:60–65. (In Russ.) eLIBRARY ID: 47489289 EDN: KRTRBP
7. Ковтун О.П., Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С. Возможности применения шкалы КШОНН при оценке транспортабельности новорожденных. *Скорая медицинская помощь*. 2022;23(1):11–18. Kovtun O.P., Mukhametshin R.F., Davidova N.S. Using the KSHONN scale in assessing the transportability of newborns. *Emergency medical care*. 2022;23(1):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2022-23-1-11-18>
8. Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С., Кинжалова С.В. Оценка предиктивной ценности шкалы TRIPS у новорожденных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):73–79. Mukhametshin R.F., Davydova N.S., Kinzhlova S.V. Assessing the Predictive Value of TRIPS in Newborns. *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2021;18(4):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-73-79>
9. Мухаметшин Р.Ф., Давыдова Н.С. Сравнительная оценка применения угрозомерических шкал при прогнозировании риска межгоспитальной эвакуации новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021;11(4):501–510. Mukhametshin R.F., Davidova N.S. Comparative assessment of acceptability of the prognostic scales in predicting the risk of interhospital evacuation of newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(4):501–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/psaic997>
10. Lee SK, Aziz K, Dunn M, Clarke M, Kovacs L, et al. Transport Risk Index of Physiologic Stability, version II (TRIPS-II): a simple and practical neonatal illness severity score. *Am J Perinatol*. 2013;30(5):395–400. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326983>
11. Lee SK, Zupancic JA, Pendray M, Thiessen P, Schmidt B, et al. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J Pediatr*. 2001;139(2):220–226. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.115576>
12. Морозова Н.Я., Якиревич И.А., Попов А.С., Зубков В.В., Буров А.А. и др. Санитарно-авиационная скорая медицинская помощь новорожденным. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):39–44. Morozova N.Ya., Yakirevich I.A., Popov A.S., Zubkov V.V., Burov A.A., et al. Sanitary aviation emergency medical care for children in the neonatal period. *Neonatology: news, views, education*. 2017;(1):39–44. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28857073 EDN: YHMLUF
13. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. *Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний*. Изд-во «Сотис», 2007.
14. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993;342(8865):193–198. Erratum in:

Lancet. 1993;342(8871):626.

PMID: 8100927.

15. Балашова Е.Н., Шарафутдинова Д.Р., Нароган М.В., Пучкова А.А., Дегтярева А.В., и др. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):47-61.

Balashova E.N., Sharafutdinova D.R., Narogan M.V., Puchkova A.A., Degtyareva A.V., et al. Early anemia of preterm infants (guideline). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021;9(3):47-61.

<https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-47-61>

Информация об авторах

Абакарова Диана Арсеновна, научный сотрудник, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2900-4422>; dianka.abakarova@yandex.ru.

Чистякова Гузель Нуховна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>; 7@niiomm.ru.

Ремизова Ирина Ивановна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клинической микробиологии, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>; remizovaii@yandex.ru.

Кадочникова Полина Андреевна, очный аспирант, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1116-3214>; polinakadochnikova@gmail.ru.

Вклад авторов

Д.А. Абакарова — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова — разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;

П.А. Кадочникова — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Diana A. Abakarova, Ph.D. student, doctor, Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2900-4422>; dianka.abakarova@yandex.ru.

Guzel N. Chistyakova, Dr.Sci. (Med), Professor, Head of Department of Immunology, Clinical Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosis, Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>; 7@niiomm.ru.

Irina I. Remizova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Clinical Microbiology, Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>; remizovaii@yandex.ru.

Polina A. Kadochnikova, student, Ural Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1116-3214>; polinakadochnikova@gmail.ru.

Authors' contribution

D.A. Abakarova — review of publications on the topic of the article, research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova — research design development, analysis of the data, writing the text of the manuscript;

P.A. Kadochnikova — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 20.02.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.04.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 05.08.2024

УДК: 616.514-036.11-037:616.839]-053.2

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-58-65>

Прогнозирование тяжести течения острой крапивницы у детей с учетом типа вегетативной дисфункции

Л.А. Аверкина, А.Н. Посевина, С.В. Мальцев, А.А. Лебеденко

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

Автор, ответственный за переписку: Лидия Александровна Аверкина, averkina.lidija@rambler.ru

Аннотация. Цель: изучить особенности влияния вегетативной нервной системы на тяжесть течения острой крапивницы у детей. **Материалы и методы:** обследованы 73 ребенка с острой крапивницей. Клинические методы исследования включали анализ анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр ребенка, запись кардиоинтервалограммы. **Результаты:** клинические и анамнестические данные позволили выявить особенности течения заболевания, не отмечавшиеся до развития крапивницы, такие как жалобы на боль в области сердца, чувство затруднённого дыхания (без наличия сопутствующего отёка Квинке), головокружение, повышенная потливость (преимущественно ладоней и подошв). Анализ исходного вегетативного тонуса у детей с острой крапивницей показал, что в случаях лёгкого течения заболевания наблюдается выраженное преобладание эйтонии. Это говорит о согласованном увеличении активности как симпатической, так и парасимпатической частей вегетативной нервной системы, а у пациентов с ярко выраженной клиникой фиксируется заметное преобладание ваготонии. **Заключение:** созданная модель для прогнозирования тяжести течения острой крапивницы, учитывающая клинические и анамнестические параметры, а также изменения в работе вегетативной нервной системы, даёт возможность более объективно оценивать степень тяжести данной патологии.

Ключевые слова: острая крапивница, тяжесть течения, вегетативная нервная система, дети.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аверкина Л.А., Посевина А.Н., Мальцев С.В., Лебеденко А.А. Прогнозирование тяжести течения острой крапивницы у детей с учетом типа вегетативной дисфункции. *Медицинский вестник Юга России.* 2024;15(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-58-65.

Prediction of the severity of acute urticaria in children, taking into account the type of autonomic dysfunction

L.A. Averkina, A.N. Posevina, S.V. Maltsev, A.A. Lebedenko

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

Corresponding author: Lidiya A. Averkina, averkina.lidija@rambler.ru

Abstract. Objective: to study the features of the influence of the autonomic nervous system on the severity of acute urticaria in children. **Materials and methods:** 73 children with acute urticaria were examined. Clinical research methods included an analysis of the life history and illness, an objective examination of the child, and recording of a cardiointervalogram. **Results:** clinical and anamnestic data made it possible to identify features of the course of the disease that were not previously noted before the development of urticaria, such as complaints of pain in the heart, a feeling of difficulty breathing (without the presence of concomitant Quincke's edema), dizziness, increased sweating (mainly of the palms and soles); analysis of the initial autonomic tone in children with acute urticaria; in cases of mild disease, a pronounced predominance of eutonia is observed, which indicates a coordinated increase in the activity of both the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, and in patients with a pronounced clinical picture, a noticeable predominance of vagotonia is recorded. **Conclusion:** The created model for predicting the severity of acute urticaria, taking into account clinical and anamnestic parameters, as well as changes in the functioning of the autonomic nervous system, makes it possible to more objectively assess the severity of this pathology.

Keywords: acute urticaria, severity, autonomic nervous system, children.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Averkina L.A., Posevina A.N., Maltsev S.V., Lebedenko A.A. Prediction of the severity of acute urticaria in children, taking into account the type of autonomic dysfunction. *Medical Herald of the South of Russia.* 2024;15(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-58-65.

Введение

Острая крапивница характеризуется множественными зудящими уртикарными высыпаниями, возникающими вследствие различных причин¹. В связи с увеличением распространённости и экономическими издержками, вызванными затратами на лечение и оказание скорой медицинской помощи, растёт интерес к лучшему пониманию патогенетических механизмов этого заболевания.

При рассмотрении особенностей клинического течения острой крапивницы у детей остаётся невыясненным вопрос о факторах, обуславливающих её тяжесть и повторные эпизоды возникновения. Значение этиотропного фактора как определяющего тяжесть течения заболевания не имеет подтверждений [1]. На сегодняшний день ряд авторов высказывает мнение о том, что существует определенная «предрасположенность вегетативной нервной системы», которая ухудшает течение крапивницы, и в этом случае триггер служит лишь каталитическим фактором, активирующим эту систему и приводящим к возникновению патофизиологической стадии аллергического воспаления [2]. Тем не менее исследования, касающиеся роли вегетативного дисбаланса в развитии острой крапивницы, немногочисленны. В связи с этим важность оценки вегетативных показателей у пациентов с острым течением крапивницы становится очевидной, особенно в случаях тяжёлых и повторяющихся эпизодов, с учётом исходного тонуса вегетативной нервной системы. Это необходимо для более глубокого понимания механизмов заболевания и для адекватной коррекции комплексного лечения с учётом индивидуальных характеристик организма.

Цель исследования — изучение особенностей влияния вегетативной нервной системы на тяжесть течение острой крапивницы у детей.

1 Клинические рекомендации «Крапивница» – РААКИ, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России; 2023. 66 с.

Материалы и методы

Были обследованы 73 ребенка с острой крапивницей. Группу контроля составили 30 детей, сопоставимые по полу и возрасту I и II групп здоровья (Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 №621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей»). Полное клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось в первый день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Анамнестическим критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью не более 6 недель [3]. Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у детей проводилась с помощью спектрального анализа кардиоинтервалограммы. Запись осуществляли на аппарате «АНКАР-131» (г. Таганрог, Россия) в положении больного лёжа в течение 5 минут. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны медиана и квартили в выборке, сравнения медиан в группах проводились с помощью теста Манна-Уитни, различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в R версия 3.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Результаты

Все пациенты на основании степени тяжести заболевания были распределены на 3 группы: в I группу ($n=13$) вошли дети с лёгкой степенью тяжести крапивницы (17,8%), во II группу ($n=42$) — со среднетяжёлым течением (57,5%), а III группу ($n=18$) составили дети с тяжёлой формой крапивницы (24,7%).

Оценку степени тяжести заболевания проводили на основании выраженности клинической симптоматики, распространённости кожных элементов и длительности заболевания (см. табл. 1). Использование шкалы UAS7 не представлялось возможным, так как у большинства обследованных пациентов продолжительность эпизода острой крапивницы составляла менее 7 дней.

Таблица / Table 1

Критерии оценки степени тяжести острой крапивницы
Criteria for assessing the severity of acute urticaria

Балл Scores	Волдыри Wheals	Зуд Pruritus	Длительность высыпаний (дни) Duration rashes (days)
0	Нет / No	Нет / No	Нет / No
1	Лёгкая (<20 волдырей / 24 ч.) Light (<20 wheals / 24 h.)	Лёгкая (присутствует, но не причиняет беспокойство) Light (present, but not disturbing)	< 3
2	Средняя (20 – 50 волдыря / 24 ч.) Average (20 – 50 wheals / 24 h.)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон) Average (disturbing, but does not affect daytime activity and sleep)	3 – 5
3	Интенсивная (>50 волдырей / 24 ч. или большие сливающиеся волдыри) Intense (>50 wheals / 24 h. or large merging wheals)	Интенсивная (тяжёлый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность, и сон) Intense (severe itching, quite disturbing and disrupting daytime activity and sleep)	> 5

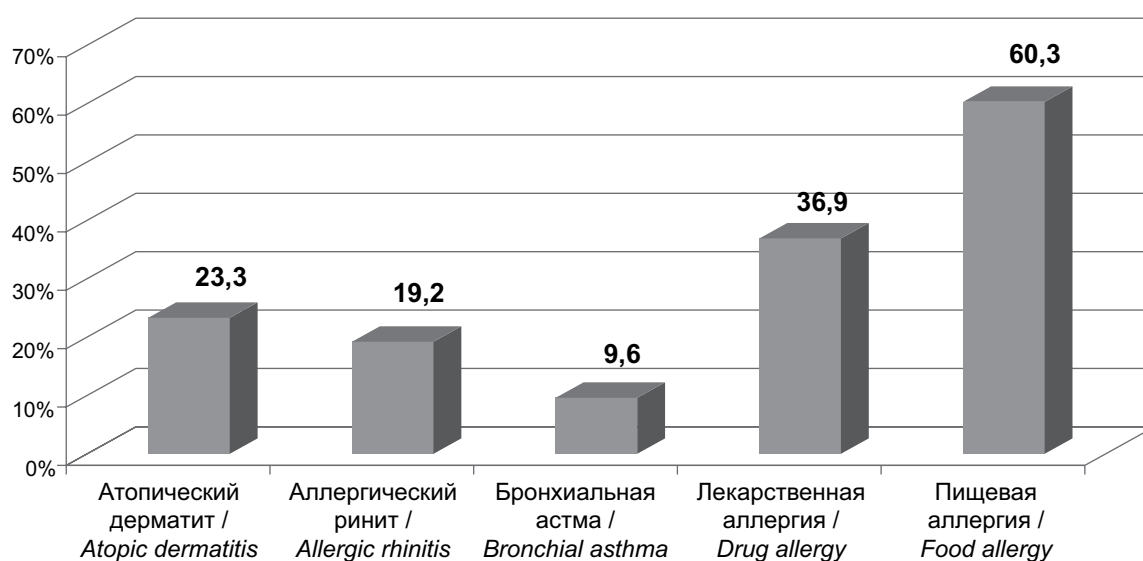


Рисунок 1. Структура сопутствующих атопических заболеваний у детей с острой крапивницей (%)
Figure 1. Structure of concomitant atopic diseases in children with acute urticarial (%)

Степень тяжести заболевания оценивали, используя сумму баллов: легкая — < 3; среднетяжелая — 4 – 6; тяжелая — 7 – 9.

В результате проведенного исследования было выяснено, что у большинства обследованных пациентов (75,3%, $p < 0,05$) заболевание развилось впервые и характеризовалось различными распространенностью и размером уртикарных элементов, а также интенсивностью кожного зуда. Размеры уртикарий колебались от 0,5 см до 17 см и были расположены чаще всего на лице (56,1%), на туловище (43,8%) и на верхних конечностях (39,7%). Выявлено, что у подавляющего числа обследованных детей (61,6%) первые высыпания появлялись преимущественно в области передней поверхности туловища ($p=0,04$). При оценке времени суток появления острой крапивницы было установлено,

что у большинства пациентов первые клинические симптомы возникали в ночные и утренние часы ($p < 0,05$).

Исследование клинических и анамнестических данных выявило, что большинство детей (91,7%) имело сопутствующие аллергические заболевания (рис.1).

Важно отметить, что пищевая аллергия диагностирована у 44 (60,3%) пациентов, что свидетельствует об иммунном генезе развития крапивницы. Наибольшей аллергенной активностью для данных пациентов обладали следующие продукты: клубника, цитрусовые, шоколад и мед. У 23,3% детей в анамнезе имеется указание на атопический дерматит, у 19,2% — на аллергический ринит, у 9,6% — на бронхиальную астму. Необходимо отметить, что треть обследованных больных страдает лекарственной аллергией (36,9%).

Частота аллергических заболеваний по материнской и отцовской линии родства у детей с крапивницей (%)
Incidence of diseases along monetary and paternal lines of kinship in children with urticaria (%)

Заболевание Disease	По материнской линии Maternal line (n=31)	По отцовской линии Paternal (n=27)
Бронхиальная астма Bronchial asthma	39,7%	7,4%
Аллергический ринит Allergic rhinitis	45,1%*	25,9%
Пищевая аллергия Food allergies	19,4%	48,2%*
Лекарственная экзантема Drug exanthema	12,9%	7,4%
Атопический дерматит Atopic dermatitis	12,9%	11,1%

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

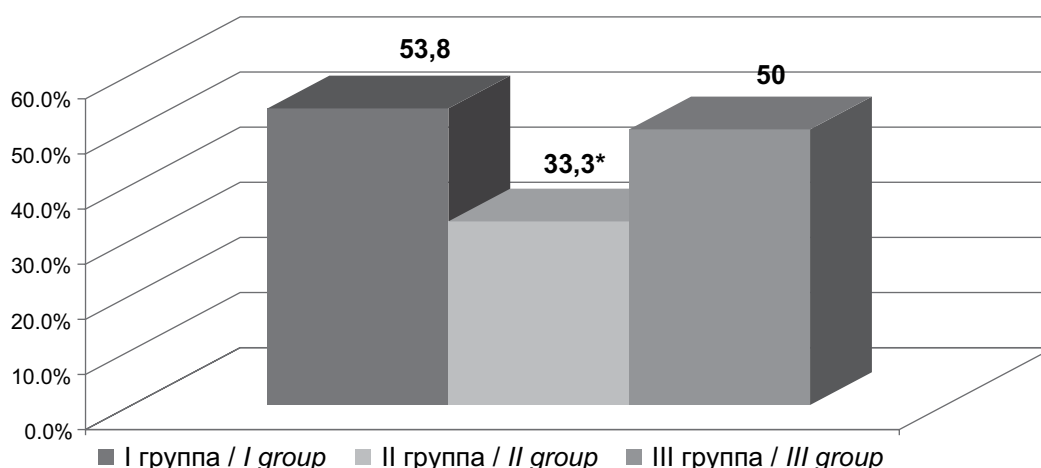


Рисунок 2. Частота встречаемости отёка Квинке у детей с различной степенью тяжести течения острой крапивницы (%)
Figure 2. Frequency of occurrence of angioedema in children with varying degrees of severity of acute urticaria (%)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

Как известно, наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе может также оказывать влияние на развитие симптомов данного заболевания [4]. В исследуемой группе детей у 37 (50,7%) пациентов был выявлен отягощённый семейный аллергоанамнез, из них по линии матери — в 27,0% случаев, по линии отца — 16,2%. Необходимо отметить, что по обеим линиям родства atopические заболевания встречались у 56,8% детей. При изучении структуры аллергопатологии среди матерей установлено, что достоверно чаще отмечался аллергический ринит (45,1%) (табл. 2). Реже встречались бронхиальная астма (9,7%), пищевая аллергия (19,4%), atopический дерматит (12,9%), лекарственная аллергия (12,9%).

Анализ аллергопатологии по отцовской линии выявил достоверное преобладание пищевой сенсибилизации

(48,2%) [$p < 0,05$]. Реже по линии родства отцов встречались аллергический ринит (25,9%), atopический дерматит (11,1%), бронхиальная астма (7,4%), лекарственная аллергия (7,4%).

При поступлении все дети и/или их родители сообщали о наличии кожных высыпаний и зуда. Помимо этого, у 30 (41,1%) пациентов острая крапивница сопровождалась отёком Квинке. За счёт повышения проницаемости стенок сосудов слизистых, подслизистых оболочек и кожи, выхода жидкости в интерстициальное пространство, массивного местного отёка данное состояние является жизнеугрожающим при локализации в области ротоглотки и шеи. При анализе было установлено, что отёк Квинке развивался в 53,8% случаев у детей I группы, у трети обследованных пациентов II группы и у половины больных III группы (рис. 2).

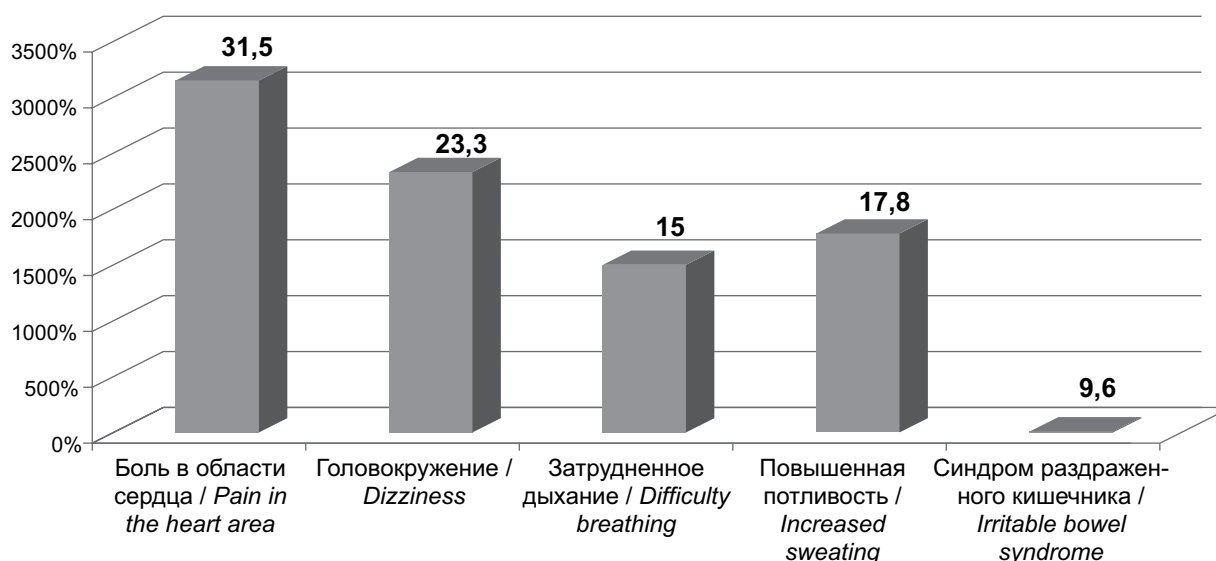


Рисунок 3. Вегетативные расстройства у детей с острой крапивницей (%)
Figure 3. Autonomic disorders in children with acute urticaria (%)

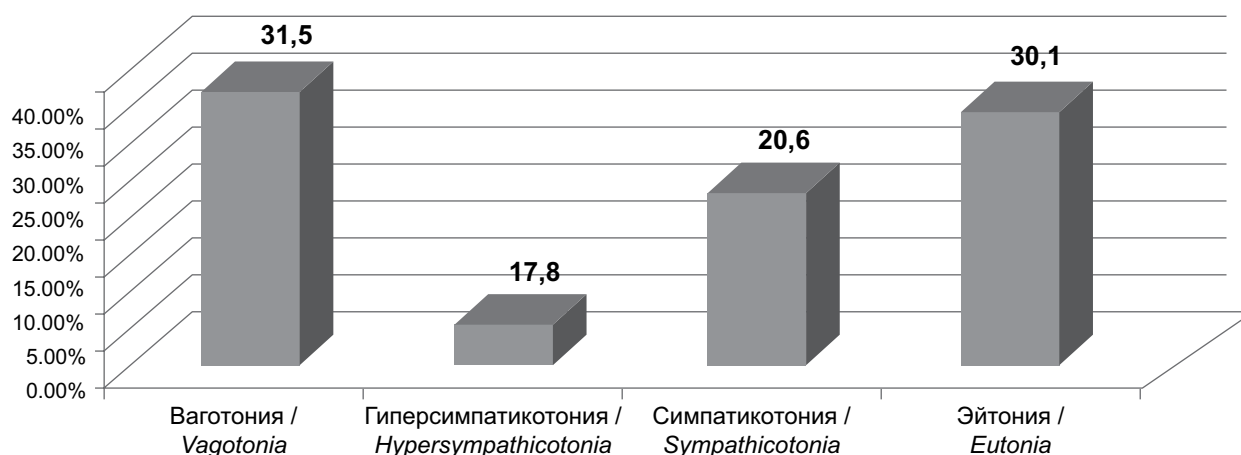


Рисунок 4. Исходный вегетативный тонус у детей с острой крапивницей (%)
Figure 4. Initial autonomic tone in children with acute urticaria (%)

Таким образом, реже всего отёк Квинке был зарегистрирован у пациентов со среднетяжёлым течением крапивницы ($p < 0,05$). Наиболее частой локализацией отёка была область головы и шеи ($p=0,03$). Также у нескольких пациентов (5,5%) были зафиксированы отёки коленных и голеностопных суставов при поступлении в стационар.

В процессе обследования пациентов мы обратили внимание на то, что, помимо основной клинической симптоматики, у 65,7% больных регистрировали иные жалобы, не отмечавшиеся до развития крапивницы (рис 3). Так, у 23 (31,5%) детей с острой крапивницей были жалобы на боль в области сердца, у 11 (15%) — чувство затруднённого дыхания (без наличия сопутствующего отёка Квинке), у 17 (23,3%) детей — головокружение, в 17,8% случаев отмечена повышенная потливость (преимущественно ладоней и подошв). Синдром раздражённого кишечника наблюдался как проявление расстройства вегетативной нервной системы у 7 (14,5%) пациентов и характеризовался болями внизу живота, метеоризмом и позывами к дефекации.

Одним из надёжных и в то же время удобных для практического применения способов оценки состояния вегетативной нервной системы является метод вариационной пульсометрии. Он позволяет изучить распределение

кардиоинтервалов в качестве случайных величин в исследуемом ряду. Для этого нами была использована специальная интервальная графика — гистограмма.

Путем расчёта индекса напряжения (ИН) при проведении фоновой пробы был оценён исходный вегетативный тонус у детей с острой крапивницей.

Выявлено, что ваготония встречалась у большинства обследованных детей (31,5%), гиперсимпатикотония — в 17,8% случаев, эйтония — у 22 (30,1%) пациентов, симпатикотония — у 15 (20,6%) детей с острой крапивницей.

При сравнении показателей исходного вегетативного тонуса в группах выявлено, что у детей с лёгким течением острой крапивницы достоверно чаще встречалась эйтония (76,9%) [$p=0,02$], реже — симпатикотония (15,4%) и ваготония (7,7%), при этом гиперсимпатикотония не была зарегистрирована ни у одного пациента (таб.3).

Установлено, что у детей II группы ваготония отмечалась в 23,8% случаев, симпатикотония и гиперсимпатикотония встречались практически в одинаковом проценте случаев (30,9% и 33,3%), нормальный исходный вегетативный тонус выявлен у 5 (12%) обследованных пациентов со среднетяжёлым течением острой крапивницы. Необходимо отметить, что гиперсимпатикотония была зарегистрирована только у детей II группы ($p=0,01$).

Исходный вегетативный тонус у детей с острой крапивницей различной степени тяжести (%)
Initial autonomic tone in children with acute urticaria of varying severity (%)

	Ваготония Vagotonia	Гиперсимпатикотония Hypersympathicotonia	Симпатикотония Sympathicotonia	Эйтония Eitonia
I группа / I group	7,7	0*	15,4	76,9*
II группа / II group	23,8**	30,9**	33,3	12
III группа / III group	66,7***	0	33,3	0***

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении I и II групп; ** — $p < 0,05$ при сравнении II и III групп, *** — $p < 0,05$ при сравнении I и III групп.

Note: * — $p < 0.05$ for indicators of groups I and II; ** — $p < 0.05$ in the analysis of groups II and III, *** — $p < 0.05$ in the analysis of groups I and III.

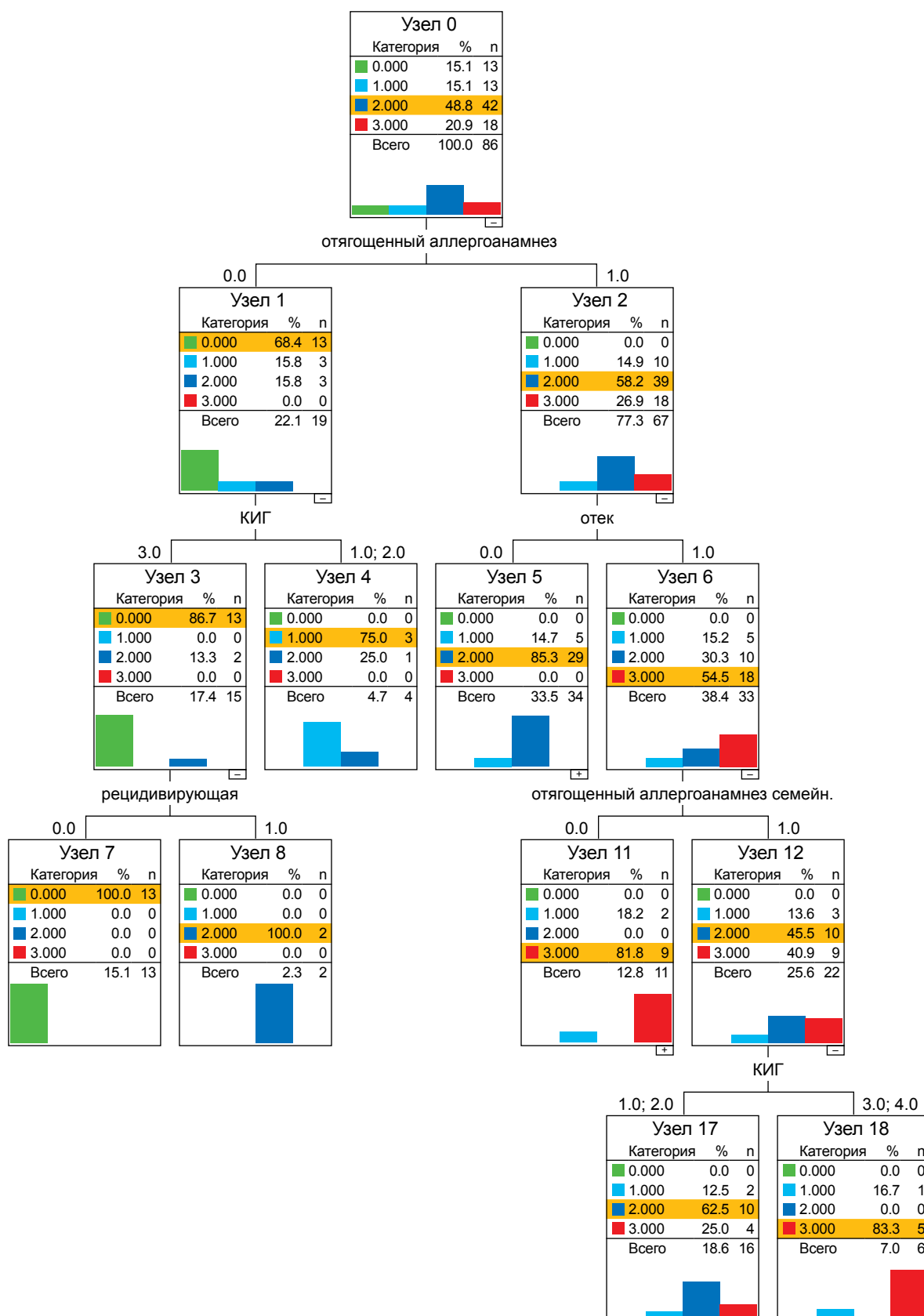


Рисунок 5. Дерево решений расчёта тяжести течения острой крапивницы у детей
Figure 5. Decision tree for calculating the severity of acute urticaria in children

Анализ распределения исходного вегетативного тонуса у детей с выраженными клиническими проявлениями, распространёнными уртикарными высыпаниями на коже, интенсивным зудом выявил преобладание ваготонии (66,7%) у большинства пациентов.

Важно, что при нарастании степени тяжести происходило достоверное увеличение частоты регистрации ваготонии у детей с острой крапивницей ($p=0,03$) и достоверное снижение встречаемости эйтонии ($p=0,02$), что подтверждает вклад парасимпатического отдела ВНС как фактора, влияющего на тяжесть течения заболевания.

На основании созданной базы данных в программе Excel с включением всех изучаемых параметров особенностей течения острой крапивницы и вегетативного статуса пациента была произведена рандомизация показателей в зависимости от степени тяжести течения заболевания, оцениваемого на основании выраженности клинической симптоматики, распространённости кожных элементов и длительности заболевания. Далее были выделены возможные предикторы риска тяжёлого течения острой крапивницы с помощью сравнительного анализа качественных и количественных переменных критериями теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму и Краскела-Уоллису соответственно.

Далее с помощью многофакторного анализа «Деревья решений» (метод CRT «Деревья классификации и регрессии») (рис. 5) была построена модель прогнозирования тяжести течения острой крапивницы (зависимая переменная), тогда как независимыми переменными выступили отягощённый личный аллергоанамнез, наличие сопутствующего отека Квинке, повторные эпизоды крапивницы, отягощённый семейный аллергоанамнез, а также результаты кардиоинтервалографии.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа выявлено, что вероятность развития лёгкого течения острой крапивницы равна 75% при отсутствии отягощённого личного аллергологического анамнеза и при наличии эйтонии или симпатикотонии.

Установлено, что среднетяжёлое течение острой крапивницы развивается у 85,3% детей с острой крапивницей при соблюдении следующих условий: при наличии отягощённого аллергоанамнеза и при отсутствии сопутствующего отека Квинке.

Наличие отягощённого собственного и семейного аллергологического анамнеза, сопутствующий отёк Квинке, а также ваготония, как исходный вегетативный тонус приведёт к развитию тяжёлого течения острой крапивницы в 83,3% случаев.

Обсуждение

Вегетативные расстройства, ассоциированные с острой крапивницей, могут проявляться через различные симптомы, такие как потливость, учащённое сердцебиение и изменения в психоэмоциональном состоянии пациента [5]. Эти проявления не только ухудшают общее самочувствие, но и способствуют усилению зуда и высыпаний, создавая порочный круг, который затрудняет лечение.

Исследования показывают, что вегетативная регуляция может оказать влияние на воспалительные процессы в коже. Изменения в вегетативной нервной системе

усиливают аллергическую реакцию, приводя к более выраженному течению крапивницы [6].

В ходе проведённого исследования было выявлено, что кардиалгии и учащённое дыхание сочетались с нарушением поведенческой реакции, которая проявлялась агрессией и внезапно возникшим синдромом дефицита внимания. Катамнестические данные свидетельствуют о том, что практически у трети пациентов ($p=0,04$) эти жалобы сохранялись в течение различного периода времени (от 5 – 7 дней до 1 – 1,5 месяцев). Важно отметить, что повторные эпизоды крапивницы чаще отмечены именно у таких детей ($p = 0,04$). Это позволяет подтвердить гипотезу о том, что вегетативные расстройства, возникающие на фоне острой крапивницы, играют существенную роль как в течении настоящего эпизода крапивницы, так и в развитии повторных высыпаний.

Согласно исследованиям М.И. Кечеймакина (2022), на фоне функциональных сдвигов в центральной и вегетативной нервной системе происходит развитие сенсibilизации кожи [5]. Нейровегетативная регуляция оказывает воздействие на активацию иммунокомпетентных клеток и последующую фазу патологического процесса при аллергических заболеваниях [6].

Оценка исходного вегетативного тонуса у детей с острой крапивницей выявила преобладание эйтонии в случае лёгкого течения заболевания. Это указывает на одновременное усиление активности как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В то же время у пациентов с выраженной клинической симптоматикой отмечается явное доминирование ваготонии. Это свидетельствует о том, что парасимпатический отдел существенно влияет на патофизиологические особенности протекания острой крапивницы, что подтверждает современные литературные данные [2].

Заключение

1. У большинства обследованных детей (91,7%) имелись сопутствующие аллергические заболевания, такие как пищевая аллергия (60,3%), атопический дерматит (23,3%), аллергический ринит (19,2%), бронхиальная астма (9,6%) и лекарственная аллергия (36,9%).
2. У 37 (50,7%) пациентов отягощён семейный аллергоанамнез, из них по линии матери — в 27,0% случаев, по линии отца — 16,2%.
3. Выявлено, что у 30 (41,1%) пациентов острая крапивница сопровождалась отёком Квинке, из них в 53,8% случаев у детей I группы, у трети I группы и у половины III группы.
4. У детей с лёгким течением острой крапивницы достоверно чаще встречалась эйтония (76,9%), при среднетяжёлом течении — симпатикотония и гиперсимпатикотония (практически в одинаковом проценте случаев — 30,9% и 33,3%), при тяжёлом течении — ваготония (66,7%).
5. Разработанная модель прогнозирования тяжести течения острой крапивницы, включающая клинико-анамнестические особенности, а также изменения вегетативной нервной системы, позволяет более объективно подходить к оценке степени тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, El-sayed NA, Fleischer AB Jr. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(4):adv00433. <https://doi.org/10.2340/00015555-3796>
2. Джуряев М.Н., Тавакалов М.М. Особенности клинического течения аллергодерматозов у детей с вегетативными дисфункциями. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.* 2019;(2):15-18. Dzhuraev M.N., Tavakalov M.M. Features of the clinical course of allerhodermatosis in children with vegetative dysfunctions. *Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare.* 2019;(2):15-18. (In Russ.) eLIBRARY ID: 41570798 EDN: LOXTOR
3. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2018;73(1):251-255. <https://doi.org/10.1111/all.13271>. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28815631.
4. Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2020;(1):26-43. Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Food anaphylaxis in children. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2020;(1):26-43. (In Russ.) eLIBRARY ID: 42799978 EDN: TCYPNI
5. Кечемайкина М.И., Кирюхина С.В., Подсваткин В.Г., Шубин Д.Ю. Психодерматология: Нейродермиты как психосоматическая патология. *Вестник психофизиологии.* 2022;(2):43-49. Kechemaykina M.I., Kiryukhina S.V., Podsevatkin V.G., Shubin D.YU. Psychodermatology: neurodermitis as a psychosomatic pathology. *Psychophysiology news.* 2022;(2):43-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.34985/h3007-9835-8299-j>
6. Хакимова Р.Ф., Скороходкина О.В., Ключарова А.Р. Холинергическая крапивница в практике педиатра. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2021;(2):31-36. Khakimova R.F., Skorokhodkina O.V., Klucharova A.R. Cholinergic urticaria in pediatricians' practice. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2021;(2):31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-31-36>

Информация об авторах

Аверкина Лидия Александровна, ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; averkina.lidija@rambler.ru.

Посевина Анастасия Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; anastasia240890@rambler.ru

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доцент, заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7614-9053>, steve30@yandex.ru

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; leb.rost@rambler.ru

Вклад авторов

Аверкина Л.А. — сбор данных для анализа, написание текста статьи;

Посевина А.Н. — сбор данных для анализа;

Мальцев С.В. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных;

Лебеденко А.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lidiya A. Averkina, assistant of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; averkina.lidija@rambler.ru.

Anastasia N. Posevina, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; anastasia240890@rambler.ru

Stanislav V. Maltsev, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7614-9053>, steve30@yandex.ru

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of children's diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>; leb.rost@rambler.ru

Authors' contribution

Averkina L.A. — collecting data for analysis, writing the text of the article;

Posevina A.N. — collecting data for analysis;

Maltsev S.V. — concept and design development, data analysis and interpretation;

Lebedenko A.A. — verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.06.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 02.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.09.2024

УДК 616.12-008.331.1-021.5-053.2

Краткое сообщение

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-66-71>

Клинический случай вторичной артериальной гипертензии в практике врача-педиатра

Н.А. Белых¹, Ю.С. Кучерявенкова¹, И.В. Пизнюр¹, А.Ю. Лашко², Н.А. Аникеева¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова, Рязань, Россия

²Городская клиническая больница №11, Рязань, Россия

Контактное лицо: Инна Владимировна Пизнюр, innaabramova@yandex.ru

Аннотация. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Частота выявления АГ среди детского населения составляет от 1 до 18% среди обследованных детей. В последние десятилетия в мире наблюдается стремительный рост заболеваемости данной патологией. При этом на долю первичной гипертензии приходится 10% детей с АГ в возрасте до 10 лет, со вторичной (симптоматической) — 90%. Литературные данные указывают, что АГ, возникшая в детском возрасте, сохраняется и у взрослых, тем самым увеличивая риск летальности от сердечно-сосудистой патологии. В структуре АГ у детей, в 5–10% случаев причиной является стеноз почечных артерий. В статье приведены данные об отношении распространенности и этиологии вторичной АГ, а также собственное клиническое наблюдение течения данного заболевания у подростка 17 лет. Описаны сложности диагностики вторичной АГ в педиатрической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, дети, подростки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Белых Н.А., Кучерявенкова Ю.С., Пизнюр И.В., Лашко А.Ю., Аникеева Н.А. Клинический случай вторичной артериальной гипертензии в практике врача-педиатра. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):66-71. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-66-71.

Clinical case of secondary arterial hypertension in the practice of a pediatric

N.A. Belykh¹, Y.S. Kucheryavenkova¹, I.V. Piznyur¹, A.Yu. Lashkov², N.A. Anikeeva¹

¹Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital No.11, Ryazan, Russia

Corresponding author: Inna V. Piznyur, innaabramova@yandex.ru

Abstract. Arterial hypertension (AH) is one of the risk factors for the development of cardiovascular diseases. The frequency of detection of hypertension among the child population ranges from 1 to 18% of the examined children. In recent decades, there has been a rapid increase in the incidence of this pathology worldwide. At the same time, primary hypertension accounts for 10% of children with hypertension under the age of 10 years, and secondary (symptomatic) — 90%. Literature data indicate that hypertension, which occurred in childhood, persists in adults, thereby increasing the risk of mortality from cardiovascular pathology. Among all cases of hypertension in children, in 5–10% of cases, the cause is renal artery stenosis. The article presents data on the prevalence and etiology of secondary hypertension, as well as own clinical observation of the course of this disease in a 17-year-old teenager. The difficulties of diagnosing secondary hypertension in pediatric practice are described.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, children, adolescents.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Belykh N.A., Kucheryavenkova Y.S., Piznyur I.V., Lashkov A.Yu., Anikeeva N.A. Clinical case of secondary arterial hypertension in the practice of a pediatric. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):66-71. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-66-71.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний. Для детей подросткового возраста АГ определяется как состояние, при котором средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трёх отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2022), среди 1,13 миллиарда человек, страдающих АГ, менее 20% находится под наблюдением врачей¹.

Распространённость АГ среди детского населения варьируется от 1 до 18% обследованных детей. В течение последующих 3–7 лет АД остается повышенным у 33–42% подростков, а у 17–26 % АГ прогрессирует в гипертоническую болезнь. На долю эссенциальной гипертензии приходится 10% детей с АГ в возрасте до 10 лет, со вторичной (симптоматической) — 90% [2, 3]. Среди подростков количество больных эссенциальной гипертензией увеличивается до 35%. По данным исследования Бушуевой Э.В. и др. (2022), у мальчиков наблюдается повышение САД и ДАД в пубертатном периоде (15–18 лет), а у девочек — в препубертатном периоде (11–14 лет) [4]. В последние годы отмечается тенденция к росту распространённости АГ среди школьников, что является результатом увеличения доли детей и подростков с ожирением. АГ на фоне ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений расценивается как симптоматическая [5, 6].

В настоящее время наблюдаются различия в распространённости отдельных форм вторичной АГ в разных возрастных группах. У детей до 12 лет частота развития вторичной АГ может достигать 85–90%, которая чаще всего развивается в результате почечных паренхиматозных заболеваний, коарктации аорты [7]. У подростков 12–18 лет частота значительно ниже и достигает 10–15% от общей популяции, при этом причины остаются теми же [7, 8].

Симптоматическая АГ может быть следствием: поражения почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, применением лекарственных препаратов с гипертензивным эффектом (стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, иммунодепрессанты и др.). Наиболее частыми причинами являются патологии почек и сердечно-сосудистой системы. Поражение почек может сопровождаться полной или частичной окклюзией одной и более почечных артерий, и их ветвей (рено-васкулярный тип АГ — гипоплазия и стеноз почечных артерий, фибромышечная дисплазия); а также уменьшением количества функционирующих нефронов и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличением общего периферического сопротивления сосудов (ренопаренхиматозная АГ — дисплазия почек, острый и хронический гломерулонефрит, пиелонефрит) [9]. По данным различных исследований, среди всех

случаев АГ у детей в 5–10% случаев причиной является стеноз почечных артерий [10, 11].

Главной профилактической мерой прогрессирования АГ является выявление повышенного АД на ранних сроках. Для этого в соответствии рекомендациями Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов всем детям после 3 лет необходимо измерять АД при каждом визите к врачу. При этом следует уделять внимание случаям повышения АД у детей с нормальной массой тела при отсутствииотягощённого генеалогического анамнеза [2, 12].

Цель исследования — описать клинический случай вторичной артериальной гипертензии у 17-летнего подростка.

Клинический случай

Ребенок С., 2005 г. р. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, срочных, физиологических родов, с массой тела при рождении 2980 г, длиной тела — 52 см, оценкой по шкале Апгар — 7/8 баллов. Ребенок рос и развивался соответственно возрасту, профилактические прививки выполнялись в срок. Из перенесённых заболеваний — ОРВИ, ветряная оспа. Семейный анамнез отягощён: у отца АГ.

У пациента впервые выявлено повышенное АД до 200/120 мм рт. ст. при проведении профилактического осмотра в школе в феврале 2022 г. Жалоб на момент осмотра нет. На фоне проведённой гипотензивной терапии (внутримышечное введение дибазола 5,0 мл + папаверин 2,0 мл) АД снизилось до 180/100 мм рт. ст., в связи с чем мальчика по экстренным показаниям направили на обследование и лечение в педиатрическое отделение ГБУ РО «Городской клинической больницы №11» (г. Рязань).

При поступлении в стационар 20.01.2022 г. состояние ребенка средней степени тяжести, ЧСС — 96 уд./мин., АД — 180/110 мм рт.ст. Рост — 174 см, масса тела — 70 кг (индекс массы тела — 23,1; z-score — 0,72; перцентиль — 76,4). Назначен перорально нифедипин 10 мг однократно в сутки. Вечером отмечался подъём АД до 200/110 мм рт. ст., в связи с чем мальчика экстренно перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Назначено лечение: внутривенно тахибен, фуросемид в возрастной дозировке. На фоне лечения показатели АД находились в диапазоне 170/100–150/80 мм рт. ст., ЧСС — до 120 уд./мин. В терапию добавлен бисопролол 7,5 мг/сут., верапамил 40 мг × 2–3р./день.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови (КАК), биохимическом анализе крови и общем анализе мочи (ОАМ) изменений не выявлено.

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 20.01.22 г. отмечается синусовая тахикардия, ЧСС 120 уд./мин., неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации.

На эхокардиографии (ЭхоКГ) от 20.01.22 г. камеры сердца в размерах не увеличены, сократимость левого желудочка не нарушена (фракция выброса — 69%). Проток митрального клапана 1 степени, митральная регургитация незначительная.

При проведении ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) от 20.01.22 г. сосудов почек выявлена извитость правой почечной артерии.

1 Hypertension Endangers Global Human Health. World Health Organization (WHO). 2022.

На УЗИ сосудов головы и шеи от 20.01.22г. умеренная извитость позвоночных артерий в костном канале с обеих сторон.

По результатам проведённых лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз «Вторичная артериальная гипертензия, неуточнённая (реноваскулярная?)».

Ребёнок был выписан под наблюдение участкового врача педиатра с рекомендован эналаприл 12,5 мг × 2 р./день под контролем АД. При поступлении АД — 170/100 мм рт. ст.

Повторно планово госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУ РО «Городской клинической больницы №11» (г. Рязань) 11.02.2022 г.

В КАК, биохимическом анализе крови, коагулограмме патологий не выявлено.

Результата гормонального исследования: тиреотропный гормон — 1,8 мкМЕ/мл (норма — 0,3 – 4,2 мкМЕ/мл), тироксин (Т4) свободный — 17,9 пмоль/л (норма — 12,6 – 21,0 пмоль/л), кортизол (в 7 час 50 мин.) — 411 нмоль/л (норма — 150 – 660 нмоль/л), альдостерон (после ходьбы) — 1802 пмоль/л (норма — 190 – 830 пмоль/л).

Кровь на катехоламины в пределах формально-нормативных показателей.

Активность ренина плазмы — 500 мкМЕ/мл (норма — 4,4 – 46,1 мкМЕ/мл) на фоне приема эналаприла (15 мг 2 р./сут).

Свободные метанефрины в суточной моче (2000 мл) — 19,48 мкг/сут. (норма <115 мкг/сут.). Анализ мочи по Зимницкому: выпито 2030 мл, дневной диурез — 1658 мл, ночной диурез — 612 мл, удельный вес — 1003 – 1018. Суточная протеинурия — 0,389 г/сут., глюкозурия — 0.

По результатам ЭКГ от 10.02.22 г., отмечается синусовый ритм, ЧСС — 72 уд./мин., нормальное положение ЭОС, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

По данным УЗИ почек и надпочечников от 14.02.22 г., контуры почек ровные (правая почка (RD) — 98 × 42 мм, толщина слоя паренхимы (ТСП) — 14 мм, экзогенность паренхиматозного слоя не изменена, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) до микции — 7мм, после микции ЧЛС — 5 мм, конкрементов и объёмных образований не выявлено. Левая почка (RS) — 106 × 47 мм, ТСП — 15мм, экзогенность паренхиматозного слоя не изменена, до микции чашечно-лоханочная система (ЧЛС) — 7мм, после микции ЧЛС — 5мм, конкрементов и объёмных образований не выявлено. Надпочечники не лоцируются. Мочевой пузырь: контуры ровные, конкрементов и объёмных образований не выявлено.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшного пространства (от 16.02.22 г.) данных о патологических изменениях органов брюшного пространства не выявлено.

Проведено лечение: эналаприл 20 мг × 2 р/д, нифедипин 15 мг × 3 р/д, мексидол 125 мг в/в струйно. На фоне проводимого лечения отмечается сохранение повышенного АД — 140 – 160/80 – 100 мм рт. ст (при максимальной дозировке эналаприла в 40 мг/сут.).

С учётом высоких цифр АД при поступлении (200/120 мм рт. ст.), сохранения повышенных цифр АД на макси-

мальных дозах гипотензивных препаратов заподозрена вторичная артериальная гипертензия (неуточнённая).

При консультации по системе телемедицины в ФНКЦ ФМБА России (г. Москва), рекомендованы дообследование и проведение компьютерной томографии (КТ) почек с контрастированием.

Для проведения КТ с контрастированием 12.04.2022 г. ребёнок был госпитализирован в ГБУ РО «Городской клинической больницы №11» (г. Рязань). На полученных нативных компьютерных томограммах правая почка была обычной формы и положения, уменьшена в размерах 53 × 34 × 85 мм, паренхима почки однородная; левая почка была обычной формы и положения, размерами 57 × 50 × 103 мм, паренхима почки однородна. Мочевой пузырь без патологии. Брюшная аорта была на уровне отхождения почечных артерий диаметром 13 мм. Основные почечные артерии отходят на уровне L1–L2, правая диаметром 4 мм, левая — 4,5 мм. Визуализируется рассыпной тип строения. Отмечается извитость правой нижне-сегментарной артерии. Слева на 7 мм каудальнее основной почечной артерии отходит добавочная почечная артерия диаметром 3 мм, кровоснабжающая верхнюю треть левой почки. На 40 мм каудальнее основной почечной артерии отходит нижнеполярная добавочная артерия диаметром 2,5 мм. В раннюю кортико-медулярную (артериальную) фазу отмечается пониженное, слабоинтенсивное контрастирование верхней и средней трети паренхимы правой почки (симптом замедленной нефрограммы). В экскреторную фазу слева наблюдается своевременное выделение контраста в полостную систему почки и мочеточники. Определяется контраст в мочевом пузыре.

Заключение

КТ-картина соответствует хроническим воспалительным изменениям правой почки. Врождённая аномалия развития — добавочные почечные артерии слева (рис.1).

На основании данных анамнеза, компьютерной томографии с контрастированием, повышения АД до 150/90 мм рт. ст было принято решение продолжить гипотензивную терапию (эналаприл 20 мг × 2 р./день, нифедипин 15 мг × 2 р./день).

30.06.2022 г. ребенок консультирован нефрологом в ФГБУ «Российская детская клиническая больница» (г. Москва), где был установлен диагноз «Вторичная артериальная гипертензия, неуточнённая». В результате этого была произведена замена гипотензивной терапии: эналаприл отменён, назначен амлодипин (10 мг × 2 р/д), при повышении АД более 130/90 мм рт. ст. дополнительно нифедипин под язык (10 мг).

20.07.2022 г. проведена онлайн-консультация по системе телемедицины, консультантом был доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением ФНКЦ ФМБА России (г. Москва) Зокиров Нурали Зоирович. Рекомендована госпитализация в нефрологическое отделение ФНКЦ ФМБА России (г. Москва), диагноз «Вторичная артериальная гипертензия (реноваскулярная?)». Сопутствующий диагноз — «Гипоплазия правой почки. Двусторонний очаговый нефросклероз». Однако мальчик не был госпитализирован по семейным обстоятельствам.

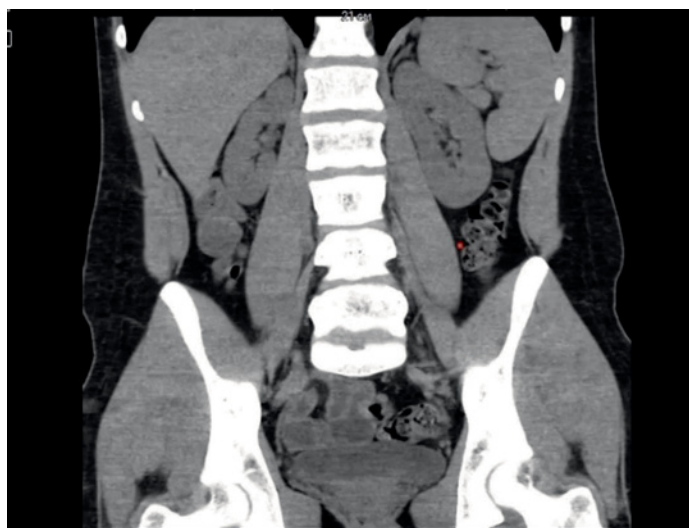


Рисунок 1. Компьютерная томография почек с контрастированием (апрель 2022 г.)
Figure 1. Computed tomography of the kidneys with contrast (April 2022)

В декабре 2022 г. находился на обследовании и лечении в ГБУ РО «Городской клинической больницы №11» (г. Рязань). При поступлении АД — 150/100 – 180/120 мм рт. ст.

В КАК, биохимическом анализе крови без патологии.

Гормональный профиль: тиреотропный гормон — 1,2 мкМЕ/мл (норма — 0,3 – 4,2 мкМЕ/мл), тироксин (Т4) свободный — 19,2 пмоль/л (норма — 12,6–21,0 пмоль/л), альдостерон (после ходьбы) — 548 пмоль/л (норма — 190 – 830 пмоль/л).

Анализ мочи по Зимницкому: выпито 2100 мл, дневной диурез — 975 мл, ночной диурез — 520 мл, удельный вес — 1002 – 1018.

Суточная протеинурия (суточный объём мочи — 2200 мл) — 0 г/сут., глюкозурия — 0.

На ЭКГ (от 20.12.22 г.) отмечается брадикардия, нарушение процессов реполяризации. При проведении эхокардиографии камеры сердца в размерах не увеличены, глобальная сократимость левого желудочка не нарушена (фракция выброса — 67%). Пропалс митрального клапана 1 степени, митральная регургитация незначительная.

На УЗИ почек и мочевого пузыря до и после микции от 26.12.22 г.: контуры почек ровные (RD — 95 × 45 мм), эхогенность паренхиматозного слоя не изменена, до микции чашечки — 3 мм, лоханка — 6 мм; после микции лоханка — 5 мм, конкрементов и объёмных образований не выявлено. RS — 112 × 50 мм, эхогенность паренхиматозного слоя не изменена, до микции чашечки — 3 мм, лоханка — 6 мм, после микции лоханка — 5 мм, конкрементов и объёмных образований не выявлено.

На УЗДГ сосудов почек от 23.12.22 г. выявлена извитость почечных артерий, более выраженная справа. На УЗДГ сосудов головы и шеи — умеренная извитость позвоночной артерий в костном канале справа, слева — плавная извитость позвоночной артерии в костном канале.

По данным лабораторных и инструментальных исследований была назначена гипотензивная терапия (эналаприл — 10 мг × 2 р/д, амлодипин — 5 мг × 2 р/д, бисопролол — 2,5 мг × 1 р/д), на фоне лечения АД снижалось

до 115/70 мм рт. ст., однократно — до 90/70 мм рт. ст. Из-за этого было принято решение отменить бисопролол, после чего АД находилось в пределах 130–120/80–70 мм рт. ст.

22.02.2023 г. ребенок поступает в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой» (г. Москва) с целью обследования и лечения.

При суточном мониторинге артериального давления (от 23.02.2023 г.) выявлена стабильная систолическая артериальная гипертензия в периоде бодрствования.

На УЗИ (от 23.02.2023 г.) почечных артерий, почек и надпочечников патологии не выявлено.

На ЭКГ (от 23.02.2023 г.) отмечается нарушение внутрижелудочковой проводимости.

По данным ЭхоКГ (от 24.02.2023 г.) полости сердца и толщина миокарда в пределах нормы, клапанный аппарат без особенностей, фракция выброса левого желудочка — 72%, брадикардия.

По результатам проведённых лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз «Стабильная артериальная гипертензия 1 степени». Была скорректирована гипотензивная терапия: назначен кардосал 10 мг × 1 раз утром, амлодипин 5 мг × 2 р./день. В результате лечения АД — 120–130/70 мм рт. ст.

После выписки ребенок продолжал получать назначенное лечение. Однако при динамичном наблюдении АД периодически снижалось до 100/70 мм рт. ст., поэтому доза амлодипина была уменьшена до 5 мг × 1 раз в день.

В дальнейшем ребенку рекомендовано наблюдение у участкового педиатра по месту жительства.

19.12.2023 г. ребенок поступил в педиатрическое отделение ГБУ РО «Городской клинической больницы №11» (г. Рязань) для контрольного обследования.

При поступлении состояние средней степени тяжести, самочувствие удовлетворительное, АД на правой руке — 120/70 мм рт. ст.

В КАК, ОАМ патологии не выявлено.

Анализ мочи по Зимницкому: выпито 2150 мл, ДД — 300 мл, НД — 410 мл, удельный вес — 1003–1027.

На ЭхоКГ от 20.12.2023 г. отмечается пролапс митрального клапана 1 степени, митральная регургитация 1 степени.

На УЗИ почек и мочевого пузыря до и после микции от 20.12.2023 г.: контуры почки ровные (RD — 100 × 44 мм, эхогенность паренхиматозного слоя не изменена, до микции лоханка — 10 мм, после микции — без динамики, конкрементов и объемных образований не выявлено. RS — 106 × 46 мм, эхогенность паренхиматозного слоя не изменена, до микции лоханка — 8 мм, после микции лоханка без динамики, конкрементов и объемных образований не выявлено. Мочевой пузырь — без патологии.

При проведении УЗДГ сосудов почек от 20.12.2023 г. выявлен рассыпной тип строения почечных артерий, извитость почечных артерий, более выраженная справа.

Подобрана гипотензивная терапия (кардосал — 10 мг утром, амлодипин — 5 мг утром). При динамичном наблюдении в отделении АД повышалось до 140/85–90 мм рт. ст.

В дальнейшем ребенку было рекомендовано продолжить гипотензивную терапию: кардосал — 10 мг утром, длительно, амлодипин — 5 мг утром, при повышении АД > 130/80 мм рт. ст. добавить вечерний приём 2,5–5 мг, мексидол 1 таблетка 2 раза в день в течение 1 месяца, а также проконсультироваться с сосудистым хирургом, так как была выявлена патология почечных артерий правой почки.

В настоящее время состояние ребенка стабильное, осуществляется динамическое наблюдение.

Выводы

Данный клинический случай демонстрирует, что вторичная артериальная гипертензия может сопровождаться длительным отсутствием жалоб и клинических симптомов. Регулярный мониторинг АД у детей и подростков, не только на приёме у врачей-специалистов, но и при профилактических осмотрах педиатра необходим для ранней диагностики заболевания и определения тактики обследования и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии*. 2020;17(2):7-35. Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
2. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Абдуразаков М.А. Хирургическое лечение вазоренальной гипертензии у детей. *и реаниматологии*. 2018;8(1):36-43. Razumovsky A.Y., Alkhasov A.B., Bataev S.M., Abdurazakov M.A. Surgical treatment of vasorenal hypertension in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018;8(1):36-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.30946/2219406120188136-43>
3. Латыпов Т.Х., Чекареева И.А., Казанцева Г.П., Деев Р.В. Структура и ультраструктура тканей почки при синдроме Гудпасчера: клинический случай. *Наука молодых (Eru-ditio Juvenium)*. 2018;6(3):405-413. Latypov T.H., Chekmareva I.A., Kazantseva G.P., Deev R.V. Structure and ultrastructure of kidney tissue with the Goodpasture's syndrome: a clinical case. *Science of the young (Eru-ditio Juvenium)*. 2018;6(3):405-413. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ201863405-413>
4. Бушуева Э.В., Герасимова Л.И., Дианова Т.И., Иванова О.Н., Смирнова Е.И. Динамика показателей артериального давления у детей и подростков за два десятилетия (1999-2022). *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6-1. Bushueva E.V., Gerasimova L.I., Dianova T.I., Ivanova O.N., Smirnova E.I. Dynamics of blood pressure indicators in children and adolescents over two decades (1999-2022). *Modern problems of science and education*. 2022;6-1. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.32252>
5. Бекезин В.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;(3):192-209. Bekezin V.V. Arterial hypertension in children and adolescents. *Smolensk medical Almanac*. 2016;(3):192-209. (In Russ.) eLIBRARY ID: 27421509 EDN: XCBRQF
6. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2006;73(9):1558-1568. PMID: 16719248
7. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;(1):6-65. Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Zh.E., Danilov N.M., et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal*. 2023;(1):6-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65>
8. Raina R, Mahajan Z, Sharma A, Chakraborty R, Mahajan S, et al. Hypertensive Crisis in Pediatric Patients: An Overview. *Front Pediatr*. 2020;8:588911. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.588911>
9. Николаев Н.А. Доказательная гипертензиология: количественная оценка результата антигипертензивной терапии. М.: Академия Естествознания. 2008. Nikolaev N.A. *Evidence-based hypertension: quantitative assessment of the results of antihypertensive therapy*. Moscow: Academy of Natural Sciences. 2008. (In Russ.)
10. Spagnolo A, Giussani M, Ambrozzi AM, Bianchetti M, Maringhini S, et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Ital J Pediatr*. 2013;39:20. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-20>
11. Anyaegbu EI, Dharnidharka VR. Hypertension in the teenager. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(1):131-151. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.011>
12. Селезнев С.В., Якушин С.С., Мыльников П.Ю., Транова Ю.С., Щулькин А.В., и др. Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии: результаты пилотной части исследования. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2023;31(2):195-202. Seleznev S.V., Yakushin S.S., Mylnikov P.Y., Tranova Y.S., Shchul'kin A.V., et al. Therapeutic Drug Monitoring in Uncontrolled Arterial Hypertension: Result of the Pilot Part of Study. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):195-202. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ119880>

Информация об авторах

Белых Наталья Анатольевна, д.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>; nbelyh68@mail.ru.

Кучерявенкова Юлия Сергеевна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-1977-2972>; pribylova_01@mail.ru.

Пизнюр Инна Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>; innaabramova@yandex.ru.

Лашко Алла Юрьевна, врач-педиатр, Городская клиническая больница №11, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0009-0001-1468-6918>; allalashko@gmail.com

Аникеева Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>; natasha782@inbox.ru.

Вклад авторов

Н.А. Белых — разработка и редактирование дизайна исследования;

А.Ю. Лашко — получение и анализ данных;

И.В. Пизнюр, Ю.С. Кучерявенкова — написание текста рукописи;

Н.А. Аникеева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya A. Belykh, Dr.Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>; nbelyh68@mail.ru.

Yulia S. Kucheryavenkova, student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-1977-2972>; pribylova_01@mail.ru.

Inna V. Piznyur, assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>; innaabramova@yandex.ru.

Alla Yu. Lashko, is a pediatrician, City Clinical Hospital No. 11, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1468-6918>; allalashko@gmail.com

Nataliya A. Anikeeva, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>; natasha782@inbox.ru.

Authors' contribution

N.A. Belykh — development and editing of the research design;

A.Y. Lashkov — data acquisition and analysis;

I.V. Piznyur, Y.S. Kucheryavenkova — writing the text of the manuscript;

N.A. Anikeeva — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 10.04.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 26.04.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 16.05.2024

УДК:616.9:612.017:616-018:616-084

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78>

Адъювантная активность глюкозаминилмурамилдипептида и перспективы его использования для лечения и профилактики инфекционных болезней

А.В. Филиппенко, И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова

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

Автор, ответственный за переписку: Анна Владимировна Филиппенко, filippenko_av@antiplague.ru

Аннотация. Целью обзора являлся анализ литературных данных по влиянию глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на факторы врождённого и адаптивного иммунитета при лечении и профилактики различных инфекционных болезней. В задачи обзора входило изучение исследований, проведённых за последние 20 лет и касающихся использования ГМДП для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии. Поиск литературы осуществлялся в базах данных «РИНЦ», «eLibrary», «MedLine». В качестве поисковых слов были задействованы «мурамилдипептид», «механизм действия мурамилдипептида», «глюкозаминилмурамилдипептид для лечения инфекционных болезней», «глюкозаминилмурамилдипептид для профилактики инфекционных болезней», «глюкозаминилмурамилдипептид как адъювант». ГМДП является активатором врождённого и приобретённого иммунитета, усиливает защиту организма от вирусных, бактериальных и грибковых инфекций, а также оказывает адъювантный эффект в развитии поствакцинального иммунного ответа, что определяет перспективность его дальнейшего использования для совершенствования схем лечения и специфической профилактики различных инфекционных болезней.

Ключевые слова: обзор, глюкозаминилмурамилдипептид, адъювант, иммуномодулятор, лечение и профилактика инфекций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Адъювантная активность глюкозаминилмурамилдипептида и перспективы его использования для лечения и профилактики инфекционных болезней. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):72-78. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78.

Adjuvant activity of glucosaminylmuramyl dipeptide and prospects of its use for the treatment and prevention of infectious diseases

A.V. Filippenko, I.A. Ivanova, N.D. Omelchenko, A.A. Trufanova

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

Corresponding author: Anna V. Filippenko, filippenko_av@antiplague.ru

Abstract. The purpose of the review was to analyze the literature data on the effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on factors of innate and adaptive immunity in the treatment and prevention of various infectious diseases. The purpose of the review was to examine studies conducted over the past 20 years concerning the use of GMDP for the treatment and prevention of infectious diseases of various etiologies. The literature was searched using databases such as RSCI, eLibrary, MedLine. The following search words were used: muramyl dipeptide, muramyl dipeptide mechanism of action, glucosaminylmuramyl dipeptide for the treatment of infectious diseases, glucosaminylmuramyl dipeptide for the prevention of infectious diseases, glucosaminylmuramyl dipeptide as an adjuvant. GMDP is an activator of innate and acquired immunity, strengthens the body's protection against viral, bacterial and fungal infections, and also has an adjuvant effect in the development of a post-vaccination immune response, which determines the prospects for its further use to improve treatment regimens and specific prevention of various infectious diseases.

Keywords: review, glucosaminylmuramyl dipeptide, adjuvant, immunomodulator, treatment and prevention of infections

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A. Adjuvant activity of glucosaminylmuramyl dipeptide and prospects of its use for the treatment and prevention of infectious diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):72-78. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-72-78.

Введение

На сегодняшний день в клинической практике для лечения и профилактики многих инфекционных и неинфекционных болезней используется достаточно большое количество иммуномодулирующих препаратов. Наиболее перспективными являются адъюванты, которые при совместном введении с ослабленными или убитыми антигенами способны повышать иммунный ответ макроорганизма, но при этом быть слабо реактогенными [1]. В ходе многочисленных исследований наиболее эффективными и безопасными иммуномодуляторами и адъювантами показали себя вещества природного происхождения, полученные с применением методов химического синтеза. Перспективным классом синтетических иммуномодуляторов являются мурамилдипептид (МДП) и его производные, в том числе глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Преимущество данных препаратов заключается в достаточно подробно изученном химическом составе и строении молекулы вещества, легко воспроизводимой структуре и отсутствии вредных и нежелательных примесей [2].

Для написания данного обзора было проанализировано около 100 литературных источников, касающихся применения мурамилдипептидов, из баз данных РИНЦ, eLibrary, MedLine за последние 20 лет. В обзоре цитируются 52 наиболее значимые работы, охватывающие изучение использования ГМДП в основном в профилактических целях при инфекционных заболеваниях, а также по адъювантному действию препарата. В обзор не вошли работы по применению ГМДП в других различных областях медицины, а также использование в качестве адъюванта иностранных аналогов ГМДП, таких как мурабутид, ромуртид, 6-О-(тетрадецилгексадеканоил)-N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглютамин.

История открытия препарата

МДП был выделен из микобактерий туберкулеза французскими учеными в 1974 г. Данное соединение, состоящее из одной молекулы сахара и двух аминокислот, является компонентом пептидогликана клеточной стенки бактерий и обладает иммуногенной и адъювантной активностью [3].

В это же время из бактерии *Lactobacillus bulgaricus* под руководством профессора В.Т. Ивановой и доктора Т.М. Андроновой был получен МДП, в отличие от зарубежного соединения содержащий вторую молекулу сахара N-ацетилглюкозамина. Это соединение, получившее название ГМДП, продемонстрировало не только более высокую адъювантную активность, но и способность стимулировать неспецифическую резистентность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, являясь при этом нетоксичным и слабо пирогенным веществом. Советскими учеными был разработан химический способ получения высокоочищенного ГМДП со стандартными характеристиками в промышленных масштабах и, что особенно важно, с предсказуемой биоактивностью. Впоследствии этот препарат успешно прошел клинические испытания в ведущих медицинских учреждениях России, Австралии и Великобритании и получил государственную регистрацию [4].

За разработку и создание биотехнологического производства нового иммунокорректирующего лекарственного

препарата сотрудники Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ) и Института иммунологии ФМБА России в 1996 г. были удостоены государственной премии в области науки и техники. В настоящее время ГМДП широко применяется в России, в республиках Беларусь, Грузия, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Кыргызстан, Узбекистан, а также в Монголии [3]. Накоплен большой опыт применения данного препарата, доказаны его эффективность и безопасность для лечения и профилактики различных инфекционных, аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний, а также при вторичных иммунодефицитах [4].

ГМДП рекомендован для профилактики ОРВИ и других инфекционных болезней, повышения эффективности антибактериальных и противовирусных препаратов, общей сопротивляемости организма к патогенам, снижения проявления хронических заболеваний в период их обострения, а также как адъювант в лицензированных и новых экспериментальных вакцинных препаратах. При этом ГМДП является высокоочищенным, нетоксичным, неканцерогенным [5], немутагенным препаратом, имеет простую и удобную лекарственную форму, что позволяет использовать его во всех возрастных группах, в том числе и у детей с рождения [6, 7].

За всё время, прошедшее с открытия данного препарата, были зафиксированы редкие случаи таких побочных эффектов, как повышение температуры тела (до субфебрильных значений), диарея, в единичных случаях регистрировали миалгии и артралгии. Следует отметить, что все наблюдаемые нежелательные реакции были указаны в инструкции по применению ГМДП [8].

Механизм действия мурамилдипептида

ГМДП является синтетическим аналогом МДП, минимального компонента пептидогликана клеточных стенок как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, способного вызывать иммунный ответ в организме животных. МДП обладает всеми необходимыми свойствами патоген-ассоциированных молекулярных структур, что выражается в стимуляции факторов врождённого иммунитета и способности формировать защиту от различных чужеродных агентов [7, 9]. Нормальная микрофлора кишечника служит постоянным источником МДП, таким образом способствуя поддержанию иммунной системы в активном состоянии и постоянной готовности к защите от чужеродных воздействий. Фрагменты пептидогликана высвобождаются из клеточной стенки бактерий, всасываются в тонком кишечнике и оказывают влияние на иммунный и воспалительный ответ как в ЖКТ, так и других органах. В результате взаимодействия МДП с резидентными антигенпрезентирующими клетками образуются активированные антигенпредставляющие клетки, оказывающие гомеостатическое действие и способствующие пролиферации регуляторных CD4-лимфоцитов, которые не вызывают воспаления. Таким образом, в норме в организме человека существует постоянная стимуляция иммунной системы МДП из кишечника [10].

Биологическая активность МДП осуществляется за счёт специфического взаимодействия с внутриклеточным рецепторным белком NOD2, который

экспрессируется в цитоплазме фагоцитов — моноцитов, нейтрофилов, дендритных и эпителиальных клеток [3, 11–12]. Однако, кроме NOD2, были выявлены и другие цитозольные рецепторы врождённого иммунитета: YB1 [13], Pept2 и Phl1 [14], связывание МДП с которыми приводило к пролиферации и дифференцировке клеток и их ответе на стрессовые воздействия.

NOD2-рецептор является представителем семейства цитозольных белков (NLR), компонентов врождённой иммунной системы, относящихся к так называемым образ-распознающим рецепторам. В состав NOD2 входят три домена: С-концевой участок отвечает за распознавание лиганда (МДП), центральный домен нуклеотидсвязывающей олигомеризации и N-терминальный домен (активации и рекрутирования каспазы) передаёт информацию сигнальным молекулам и факторам транскрипции в ядре [15, 16]. Доказано, что активация NOD2-рецептора является ключевым моментом для запуска адаптивного иммунитета к бактериальным, вирусным, паразитарным инфекциям, способствует формированию адекватного и продолжительного иммунного ответа [17]. Бактерии поглощаются фагоцитирующими клетками, под действием ферментов происходит расщепление бактериальной стенки и таким образом МДП высвобождается внутрь клетки. Он связывается с лигандсвязывающим доменом белка NOD2, передаёт сигнал из эффекторного домена и запускает каскад реакций. Активированный рецептор NOD2 олигомеризуется, образует инфламмасому и взаимодействует с протеин 2 киназой, затем сигнал посредством реакций фосфорилирования и убиквитинизации поступает на транскрипционный ядерный фактор NF-κB (nuclear factor κB), что индуцирует экспрессию большого количества генов, в частности генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (НО-синтазы и циклооксигеназы), молекул главного комплекса гистосовместимости и т.д. Всё это приводит к синтезу клеткой широкого спектра цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, INF-γ, колониестимулирующих факторов (КСФ). Конечным результатом активации является воспалительная реакция организма, опосредованная синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками системы врождённого иммунитета. Синтез IL-1 и TNF-α под действием МДП усиливает антимикробную функцию нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, повышает цитотоксическую активность фагоцитов, NK-клеток и Т-киллеров, индукция синтеза КСФ активирует лейкопоэз [7, 18–21].

Для МДП характерен запуск сразу двух путей активации NF-κB (классического и альтернативного), что способствует инициации как врождённого, так и адаптивного иммунитета [22]. Не менее важным является способность МДП взаимодействовать с NOD2-рецепторами эпителиальных клеток, индуцируя синтез IL-6, хемокина CXCL-8 и антимикробного пептида β-дефенина, а также повышая в эпителиальных клетках продукцию активных форм кислорода, тем самым способствуя защите слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов [23]. Следует отметить, что МДП активирует не только сигнальный путь NF-κB, но и MAPK (mitogen-activated protein kinase) и интерфероновый (IFN) пути, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных

цитокинов, индукции, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [7, 23].

Влияние препарата на факторы врождённого и адаптивного иммунитета при различных инфекционных заболеваниях

Показано, что ГМДП, являясь синтетическим аналогом МДП, вызывает в периферической крови обследованных увеличение общего количества дендритных клеток (ДК) и статистически значимое повышение экспрессии хемокина CCR7, ответственного за миграцию ДК во вторичные лимфоидные органы [24]. ГМДП увеличивает экспрессию HLA-DR-антигенов, за счёт чего улучшается распознавание антигенов возбудителей, а также продукцию провоспалительных медиаторов, цитокинов и их растворимых и мембранно-ассоциированных рецепторов [25]. Он действует на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, стимулируя в них активность лизосомальных ферментов, образование активных форм кислорода, поглощательные и цитотоксические свойства в отношении вирусинфицированных и опухолевых клеток [7, 25–31]. Применение ГМДП приводит к повышению уровня внутриклеточных дефензинов в нейтрофилах периферической крови [32], усилению их фагоцитарной, а также бактерицидной и метаболической активности [33–34].

Препарат не только стимулирует бактерицидную и цитотоксическую активности нейтрофилов и макрофагов, но и усиливает функциональную активность эффекторов адаптивного иммунного ответа у больных, инфицированных возбудителями разной этиологии.

У пациентов, в схему лечения которых входит ГМДП, наблюдается восстановление параметров иммунного статуса [28]: увеличение числа CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ лимфоцитов [26, 27, 31, 33, 35, 36–38], а также CD19⁺ лимфоцитов [29, 39]. Во время лечения под влиянием ГМДП возрастает концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, а также противовоспалительного цитокина IL-4 [29].

Кроме стимуляции клеточного звена иммунитета у больных вирусными и бактериальными инфекциями отмечено увеличение продукции сывороточного IgG [26], а также секреторного IgA в ротовой полости [27, 40].

Таким образом, ГМДП запускает механизмы врождённого иммунного ответа, клеточного и гуморального иммунитета, эффективно активируя все звенья антибактериальной и противовирусной защиты организма [25] что позволяет широко использовать этот препарат в схемах лечения и профилактики различных инфекционных болезней. Несмотря на полученные в период клинических испытаний данные о неэффективности применения ГМДП при профилактике гриппа у пожилых лиц [41], в настоящее время доказано наличие иммуностимулирующей и противовирусной активности этого препарата в отношении гриппозной [35] и других вирусных инфекций у детей и взрослых [24, 26–28, 38–39, 42, 43]. Показана целесообразность включения иммуномодулирующего препарата ГМДП в схему лечения больных бактериальными инфекциями [29–33, 36, 40, 44], в том числе туберкулеза у взрослых и детей [37], а также в составе комплексной терапии пневмоний, инфекций органов мочевыводящей системы у новорождённых и недоношенных детей [7].

Получены положительные результаты при проведении экспериментов по изучению возможности использования этого иммуномодулятора в схемах лечения кишечных [34] и особо опасных инфекций [45].

Перспективы использования ГМДП в качестве адъюванта

Помимо использования ГМДП для терапии различных заболеваний, отмечена также и высокая адъювантная активность этого препарата. Адъювантное действие ГМДП обусловлено его возможностью повышать активность нейтрофилов, ДК, макрофагов, увеличивать на поверхности этих клеток экспрессию рецепторов для хемоаттрактанта, адгезии и поглощения антигенов, стимулировать процессинг и презентацию антигенов, входящих в состав вакцинного препарата, усиливая таким образом антителопродукцию, антителопосредованную цитотоксичность и другие реакции клеточного иммунитета [6]. Доказана эффективность сочетанного действия ГМДП, ряда других иммуномодуляторов и специфических вакцин против арбовирусных инфекций [46-47]. Выявлена способность ГМДП усиливать гуморальный и клеточный иммунный ответ к корпускулярным и растворимым антигенам. Наличие выраженного стимулирующего эффекта при использовании ГМДП как адъюванта было показано в доклинических исследо-

ваниях экспериментальной ВИЧ-вакцины, содержащей рекомбинантный антиген gp120 [6].

О целесообразности введения ГМДП в схему экстренной и специфической профилактики особо опасных инфекций свидетельствуют положительные результаты, полученные отечественными учеными при совершенствовании вакцин против сибиреязвенной инфекции [45], бруцеллеза [48], а также холеры [49-50]. Применение ГМДП в качестве адъюванта свидетельствует о перспективности его использования для повышения эффективности специфической профилактики этих инфекций.

Заключение

Таким образом, всё вышеперечисленное свидетельствует об эффективности применения ГМДП для лечения и профилактики различных инфекционных болезней, в том числе и особо опасных. Способность ГМДП активировать механизмы врожденного, приобретенного клеточного и гуморального иммунитета, стимулировать как антибактериальную, так и противовирусную защиту организма открывает новые перспективы в использовании его для совершенствования схем лечения и профилактики различных заболеваний, а также применения этого препарата в качестве адъюванта с лицензированными и экспериментальными вакцинами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitaura H, Ishida M, Kimura K, Sugisawa H, Kishikawa A, et al. Role of Muramyl Dipeptide in Lipopolysaccharide-Mediated Biological Activity and Osteoclast Activity. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2018;2018:8047610. <https://doi.org/10.1155/2018/8047610>
2. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;87(4):140-149. Kozlov I.G., Timakov M.A. Immunotherapy: yesterday, today, tomorrow. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2009;87(4):140-149. (In Russ.) eLIBRARY ID: 12858377 EDN: KJVJWRP
3. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020;41(2):101-106. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020;41(2):101-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106>
4. Guryanova SV, Khaitov RM. Strategies for Using Muramyl Peptides - Modulators of Innate Immunity of Bacterial Origin - in Medicine. *Front Immunol*. 2021;12:607178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607178>
5. Gudyrev OS, Andronova TM, Nesterova EI. The results of the study of the carcinogenic properties of glucosaminylmuramyl dipeptide GMDP in chronic experiments in mice and rats. *Research Results in Pharmacology*. 2018;4(4):97-106. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.4.32191>
6. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Иммуноадъювантные свойства мурамилдипептида. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;83(1):149-153. Polovinkina V.S., Markov E.Y. Structure and adjuvant activity immune properties of muramyl dipeptide. *BULLETIN OF THE All-Russian Scientific Research CENTER OF THE Russian Academy OF Sciences*. 2012;83(1):149-153. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17902836 EDN: PBTYWD
7. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Соединения на основе мурамилпептидов в современной медицине: фокус на глюкозаминилмурамилдипептид. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):122-127. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Muramyl dipeptide - based compounds in current medicine: focus on glucosaminylmuramyl dipeptide. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(12):122-127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000471>
8. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Андропова Т.М., Гурьянова С.В., Шилова Н.В., Козлов И.Г. Безопасность применения препарата «Ликопид®» по мнению врачей различных специальностей. *Пермский медицинский журнал (сетевое издание "Perm medical journal")*. 2019;36(2):81-92. Krashennnikov A.E., Matveev A.V., Andronova T.M., Guryanova S.V., Shilova N.V., Kozlov I.G. Safety of using the preparation "Licopid" in opinion of experts in various specialties. *Perm Medical Journal*. 2019;36(2):81-92. <https://doi.org/10.17816/pmj36281-92>
9. Абдулгусенова К.А., Алиева М.У., Врубель М.Е., Гусейнов А.К., Струговщик Ю.С. Клиническая фармакология ликопида. *Успехи современного естествознания*. 2014;11-3:126-127. Abdulguseynova K.A., Alieva M.U., Vruble M.E., Huseynov A.K., Strugovschik Y.S. Clinical pharmacology of lycopen. The successes of modern natural science. 2014;11-3:126-127. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22373762 EDN: SVPSVB
10. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский Совет*. 2019;(11):100-107. Kanner E.V., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Gorelova E.A., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Mucosal immune system

- of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):100-107. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>
11. Mukherjee T, Hovingh ES, Foerster EG, Abdel-Nour M, Philpott DJ, Girardin SE. NOD1 and NOD2 in inflammation, immunity and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2019;670:69-81.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.022>
 12. Tsukidate T, Hespen CW, Hang HC. Small molecule modulators of immune pattern recognition receptors. *RSC Chem Biol*. 2023;4(12):1014-1036.
<https://doi.org/10.1039/d3cb00096f>
 13. Laman AG, Lathe R, Shepelyakovskaya AO, Gartseva A, Brovko FA, et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666-673.
<https://doi.org/10.1177/1753425916668982>
 14. Hu Y, Song F, Jiang H, Nuñez G, Smith DE. SLC15A2 and SLC15A4 Mediate the Transport of Bacterially Derived Di/Tripeptides To Enhance the Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Dependent Immune Response in Mouse Bone Marrow-Derived Macrophages. *J Immunol*. 2018;201(2):652-662.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800210>
 15. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jéhanho M, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science*. 2003;300(5625):1584-1587.
<https://doi.org/10.1126/science.1084677>
 16. Viala JA, Sansonetti P, Philpott DJ. Nods and 'intracellular' innate immunity. *C R Biol*. 2004;327(6):551-555.
<https://doi.org/10.1016/j.crvi.2004.02.010>
 17. Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(7):553-566.
<https://doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>
 18. Petnicki-Ocwieja T, Hrnčir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(37):15813-15818.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0907722106>
 19. Geddes K, Magalhães JG, Girardin SE. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(6):465-479.
<https://doi.org/10.1038/nrd2783>
 20. Sirard JC, Vignal C, Dessein R, Chamaillard M. Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens. *PLoS Pathog*. 2007;3(12):e152.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030152>
 21. Irazoki O, Hernandez SB, Cava F. Peptidoglycan Muropeptides: Release, Perception, and Functions as Signaling Molecules. *Front Microbiol*. 2019;10:500.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00500>
 22. Мещерякова Е.А., Андропова Т.М., Иванов В.Т. Сигнальные клеточные пути и белковые взаимодействия, индуцированные мурамоилпептидами (обзорная статья). *Биоорганическая химия*. 2010;36(5):1-15.
Meshcheryakova E.A., Andronova T.M., Ivanov V.T. Protein interaction network and signaling pathways activated by muramyl peptides. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2010;36(5):535-549.
<https://doi.org/10.1134/S1068162010050018>
 23. Караулов А.В., Калюжники О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;11:100-108.
Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Therapeutic Archive*. 2013;11:100-108. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 21085880 EDN: RTKZHV
 24. Гурьянова С.В., Кудряшова Н.А., Катаева А.А., Орозбекова Б.Т., Колесникова Н.В., Чучалин А.Г. Современные методы увеличения сопротивляемости острым респираторным инфекциям. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021;25(3):181-195.
Guryanova S.V., Kudryashova N.A., Kataeva A.A., Orozbekova B.T., Kolesnikova N.V., Chuchalin A.G. Novel approaches to increase resistance to acute respiratory infections. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(3):181-195.
<https://doi.org/10.22363/2313-0245-2021-25-3-181-195>
 25. Кабденова А.Т., Сатыбалдиева Ж.А. Квантово-химический анализ структуры Ликопида и уровень экспрессии CD маркеров. *Альманах современной науки и образования*. 2010;(9):67-70.
Kabdenova A.T., Satybaldieva J.A. Quantum chemical analysis of the structure of Lycopene and the expression level of CD markers. *Almanac of modern science and Education*. 2010;(9):67-70. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 17342393 EDN: OPNCHD
 26. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамылди-пептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):79-86.
Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl-dipeptide in the therapy and prevention of infectious diseases. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020; 9(3):79-86. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>
 27. Воронина Е.В. ГМДП (Ликопид) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования). *Практическая медицина. Оториноларингология. Аллергология. Пульмонология*. 2011;48(1):2-4.
Voronina E.V. GMDP (Licopid) in reducing the seasonal morbidity in adults (data of blind, placebocontrolled study). *Practical medicine. Otorhinolaryngology. Allergology. Pulmonology*. 2011;48(1):2-4. (In Russ.)
 28. Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Давыдова Е.В., и др. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):338-346.
Zurochka V.A., Zabkov O.I., Dobrynina M.A., Gritsenko V.E., Davydova E.V., et al. Clinical diagnostic criteria of efficiency for combined etiopathogenetic therapy in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):338-346.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-CDC-1141>
 29. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):423-430.
Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):423-430. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-423-430>
 30. Земскова В.А., Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Актуальные проблемы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(2):70-74.
Zemskova V.A., Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zolodov V.I. The actual problems of immune therapy of pyo-inflammatory diseases. *Russian Medicine*. 2016;22(2):70-74.
<https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-2-70-74>
 31. Перова М.В., Кузнецова Р.Н., Бацунов О.К., Тоголян А.А. Оценка эффективности применения ликопида при анализе показателей иммунного

- статуса пациентов хроническим рецидивирующим фурункулезом. *Иммунологические проблемы в хирургии*. 2017;19:232-233.
- Perova M.V., Kuznetsova R.N., Batsunov O.K., Totolyan A.A. Evaluation of the effectiveness of the use of lycopide in the analysis of indicators of the immune status of patients with chronic recurrent furunculosis. *Immunological problems in surgery*. 2017;19:232-233. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29758368 EDN: ZBFGOD
32. Цыпкина Е.А., Феденко Е.С., Будихина А.С., Пинегин Б.В. Влияние иммуотропной терапии на уровень α-дефензинов в нейтрофилах периферической крови у больных пиодермией. *Российский Аллергологический Журнал*. 2010;7(6):25-30.
- Tsyvkina E.A., Fedenko E.S., Budikhina A.S., Pinegin B.V. Immune therapy influence on α-defensin level in peripheral blood neutrophils in pyoderma patients. *Russian Journal of Allergy*. 2010;7(6):25-30. (In Russ.)
<https://doi.org/10.36691/RJA881>
33. Песчаный В.Г. Роль иммуномодуляторов в консервативном лечении детей с хроническим тонзиллитом. *Национальное здоровье*. 2020;2:35-38.
- Peschany V.G. The role of immunomodulators in the conservative treatment of children with chronic tonsillitis. *National health*. 2020;2:35-38. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 43142238 EDN: EHOXNE
34. Милутина Л.Н., Голубев А.О. Опыт применения Ликопида для санации постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;4:100-108.
- Milutina L.N., Golubev A.O. The experience of using Lycopene for the rehabilitation of post-infectious salmonella bacteriocarriage in children. *Russian Bulletin of Perinatology of Pediatrics*. 2015;4:100-108. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 24336899 EDN: UMORHT
35. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид - ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020;41(2):174-183.
- Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide - GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174-183. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183>
36. Жаркова О.А. Эффективность иммунокорректирующей терапии при хроническом периодонтите. *Стоматолог. Минск*. 2020;3(38):60-67.
- Zharkova O.A. The effectiveness of immunocorrective therapy in chronic periodontitis. *Dentist. Minsk*. 2020;3(38):60-67. (In Russ.)
[https://doi.org/10.32993/dentist.20.3\(38\).3](https://doi.org/10.32993/dentist.20.3(38).3)
37. Малявин А.Г. Обзор возможностей использования препарата Ликопид в пульмонологической и фтизиатрической практике. *Терапия*. 2020;5:174-186.
- Malyavin A.G. Review of the possibilities of using the drug Lycopid in pulmonological and phthisiological practice. *Therapy*. 2020;5:174-186. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.174-186>
38. Скиба Т.А. Эффективность ГМДП в иммунореабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с остеоартрозом. *Врач-аспирант*. 2017;3(82):46-51.
- Skiba T.A. The effectiveness of GMDP in immunorehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with osteoarthritis. *Postgraduate doctor*. 2017;3(82):46-51. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29060817 EDN: YLYJTH
39. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132-154.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G. Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132-154.
<https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154>
40. Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Гудима Г.О., Лежава Н.Л., Караулов А.В. Динамика иммунологических и микробиологических показателей ротовой жидкости при терапии кариеса. *Иммунология*. 2021;42(4):386-394.
- Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Gudima G.O., Lezhava N.L., Karaulov A.V. Dynamics of immunological and microbiological indicators of oral fluid in caries therapy. *Immunologiya*. 2021;42(4):386-394. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-386-394>
41. Palache AM, Beyer WE, Hendriksen E, Gereiz L, Aston R, et al. Adjuvancy and reactogenicity of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl-dipeptide (GMDP) orally administered just prior to trivalent influenza subunit vaccine. A double-blind placebo-controlled study in nursing home residents. *Vaccine*. 1996;14(14):1327-1330.
[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00075-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00075-8)
42. Соболева Н.Г., Шаповалова Т.И., Осипова И.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей. *Педиатрия: научно-практический журнал*. 2009;87(2):100-103.
- Soboleva NG, Shapovalova TI, Osipova IG. Results of double-blind randomized study of clinical efficacy of Licopid in complex treatment of cytomegalovirus hepatitis in children. *Pediatrics: nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2009;87(2):100-103 (In Russ.)
eLIBRARY ID: 12859999 EDN: KVKURL
43. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора ликопида при проведении антихеликобактерной терапии первого выбора. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012;1:45-50.
- Konorev M.R. The use of the immunomodulator lycopide during the first-choice antihelicobacter therapy. *Immunopathology, allergology, and infectology*. 2012;1:45-50. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 21165788 EDN: RVELJR
44. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Калюжин О.В. Антибактериальный эффект иммуномодулятора на основе композиции мурамилпептидов при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология*. 2021;100(4):16-19.
- Grudyanov AI, Fomenko EV, Kalyuzhin OV. Antibacterial effect of a non-specific immunomodulator based on muramylpeptides in chronic periodontitis. *Stomatology*. 2021;100(4):16-19. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/stomat202110004116>
45. Жукова С.И., Хабарова И.А., Топорков А.В., Викторов Д.В., Агеева Н.П., Сенина Т.В. Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):20-36.
- Zhukova S.I., Khabarova I.A., Toporkov A.V., Victorov D.V., Ageeva N.P., Senina T.V. Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):20-36. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17021/2019.14.3.20.36>

46. Баринский И.Ф., Лазаренко А.А., Алимбарова Л.М. Изучение эффективности использования отечественных иммуномодуляторов, а также их сочетанного действия со специфическими вакцинами при экспериментальных арбовирусных инфекциях. *Иммунология*. 2012;4:181-183. Barinsky I.F., Lazarenko A.A., Alimbarova L.M. The study of the effectiveness of the use of domestic immunomodulators, as well as their combined action with specific vaccines in experimental arbovirus infections. *Immunology*. 2012;4:181-183. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18756125 EDN: PULLMF
47. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Давыдова А.А. Иммуномодуляторы и специфические инактивированные вакцины в экстренной профилактике экспериментальных арбовирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2013;58(4):35. Barinsky I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Davydova A.A. Immunomodulators and specific inactivated vaccines in the emergency prevention of experimental arbovirus infections. *Questions of virology*. 2013;58(4):35. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20502316 EDN: RGQYSD
48. Богачева Н.В., Охупкина В.Ю., Пяткова Н.В., Федотов А.К., Кучеренко А.С. Экспериментальное изучение влияния иммуномодуляторов на эффективность применения вакцины бруцеллезной живой сухой. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):84-92. Bogacheva N.V., Okhapkina V.Y., Pyatkova N.V., Fedotov A.K., Kucherenko A.S. Experimental Research of the Influence of Immunomodulators on Efficiency Using of Brucellosis Living Dry Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(2):84-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-84-92>
49. Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А. Влияние иммуномодуляторов на формирование поствакцинального противохоле́рного иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):81-92. Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A. The influence of immunomodulators on the formation of vaccine-induced cholera immunity. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(1):81-92. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-188>
50. Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., Пасюкова Н.И., Труфанова А.А., Иванова И.А. Совершенствование специфической профилактики холеры с помощью иммуномодуляторов. *Медицинская иммунология*. 2021;23(4):915-920. Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Pasyukova N.I., Trufanova A.A., Ivanova I.A. Improvement of specific cholera prevention using immunomodulators. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):915-920. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-10S-2248>

Информация об авторах

Филиппенко Анна Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; filippenko_av@antiplague.ru.

Иванова Инна Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; ivanova_ia@antiplague.ru.

Омельченко Наталья Дмитриевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; natalya.omelchenko@yandex.ru.

Труфанова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; nastyasia61@mail.ru.

Вклад авторов

Филиппенко А.В.: поиск литературы и написание обзора.
Иванова И.А.: редактирование.
Омельченко Н.Д.: редактирование.
Труфанова А.А.: поиск литературы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna V. Filippenko, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; filippenko_av@antiplague.ru.

Inna A. Ivanova, Cand. Sci. (Bio), Leading Researcher Acting Head of the Laboratory Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; ivanova_ia@antiplague.ru.

Natalia D. Omelchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; natalya.omelchenko@yandex.ru.

Anastasia A. Trufanova, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, , Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; nastyasia61@mail.ru.

Authors' contribution

Filippenko A.V.: literature search and review writing.
Ivanova I.A.: editing.
Omelchenko N.D.: editing.
Trufanova A.A.: literature search.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 20.03.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 30.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 01.07.2024

УДК 616-089.843-06+615.37:612.017

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-79-89>

Иммуномодулирующая терапия у пациенток с привычной неэффективной имплантацией

О.А. Трунова, И.Д. Гюльмамедова, Э.А. Майлян

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ольга Арнольдовна Трунова, olgatrunov@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценка влияния персонифицированной иммунотерапии на частоту наступления и вынашивания беременности у женщин с привычной неэффективной имплантацией. **Материалы и методы:** клиническая иммунограмма до и после курсов персонифицированной иммуномодулирующей терапии у 65 женщин с привычной неэффективной имплантацией в анамнезе на этапе подготовки к лечению по программе ВРТ (24 криопротокола в естественном цикле, 41 криопротокол с заместительной гормональной терапией без блокады гипофиза): CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD20+, CD16+ в прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител; концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M методом ИФА; общие циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК); НСТ-тест; фагоцитарная активность нейтрофилов. **Результаты:** иммунный статус 100% пациенток с вторичным бесплодием и 36,4% женщин с первичным бесплодием характеризуется вторичным Т-иммунодефицитом и значительной активацией как В-лимфоцитов, так и клеточных факторов неспецифической защиты организма — периферических NK-клеток (CD16+) и нейтрофилов. Повторные курсы персонифицированной иммуномодулирующей терапии у женщин с привычной неэффективной имплантацией в анамнезе привели к нормализации измененных показателей иммунитета и показали свою эффективность у 67,7% пациенток, родивших живых детей. **Заключение:** одной из ведущих причин привычной неэффективной имплантации при наличии эуплоидных эмбрионов хорошего качества является общий и местный (эндометриальный) иммунологический дисбаланс. Персонифицированный подход к выбору иммуномодулирующих препаратов для каждой пациентки оптимизирует частоту имплантации, наступления и исход беременности.

Ключевые слова: привычная неэффективная имплантация, персонифицированная иммуномодулирующая терапия, вспомогательные репродуктивные технологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Трунова О.А., Гюльмамедова И.Д., Майлян Э.А. Иммуномодулирующая терапия у пациенток с привычной неэффективной имплантацией. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):79-89. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-79-89.

Immunotherapy in patients with recurrent implantation failure

O.A. Trunova, I.D. Gulmamedova, E.A. Maylyan

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia

Corresponding author: Olga A. Trunova, olgatrunov@yandex.ru

Abstract. Objective: to evaluate the effect of personalized immunotherapy on the frequency of pregnancy and gestation in women with recurrent implantation failure. **Materials and methods:** the clinical immunogram before and after courses of personalized immunotherapy in 65 women with a history of recurrent implantation failure during the period of preparation for treatment under the ART program (24 cryoprotocols in the natural cycle, 41 cryoprotocols with hormone replacement therapy without pituitary blockade): CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD20+, CD16+ in direct reaction of surface immunofluorescence using monoclonal antibodies; concentration of serum Ig G, A, M by ELISA; total circulating immune complexes; Nitroblue tetrazolium (NBT) dye reduction test; phagocytic activity of neutrophils. **Results:** the immune status of 100% of patients with secondary infertility and 36.4% of women with primary infertility is characterized by secondary T-immunodeficiency and significant activation of both B-lymphocytes and cellular factors of nonspecific body protection — peripheral NK cells (CD16+) and neutrophils. Repeated courses of personalized immunotherapy in women with a history of recurrent implantation failure led to normalization of altered immune parameters and showed their effectiveness in 67.7% of patients who gave birth to live children. **Conclusion:** one of the leading reasons for habitual ineffective implantation in the presence of euploid embryos of good quality is general and local (endometrial) immunological imbalance. A personalized approach to the selection of immunotherapy for each patient optimizes the frequency of implantation, the onset and outcome of pregnancy.

Keywords: recurrent implantation failure, personalized immunotherapy, assisted reproductive technologies.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Trunova O.A., Gulmamedova I.D., Maylyan E.A. Immunotherapy in patients with recurrent implantation failure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):79-89. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-79-89.

Введение

Основной лимитирующий фактор эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) возникает на этапе имплантации, так как 70% перенесённых эмбрионов не имплантируется [1].

Термин «привычная неэффективная имплантация» (ПНИ) необходим для того, чтобы выявить женщин с аномально низкой вероятностью наступления беременности на один эмбрион, предоставить прогностические данные и провести лечебные мероприятия для оптимизации имплантации при последующих переносах.

В настоящее время существует неоднородность критериев ПНИ. По данным международного опроса, 735 врачей [2], 84% клиницистов определили ПНИ на основании количества перенесённых эмбрионов, при этом самая большая группа (45%) определила ПНИ как неудачный перенос трёх свежих или замороженных эмбрионов. Интересно, что такие факторы, как расположение клиники (европейская или неевропейская), вид собственности (частная или государственная), коррелировали с используемым определением.

Консорциум преимплантационной генетической диагностики Европейского общества репродукции человека и эмбриологии определил привычную неэффективную имплантацию (ПНИ) как 3 и более неудачных переноса эмбрионов высокого качества или неудачный перенос ≥ 10 эмбрионов при множественных переносах [3]. Американское общество репродуктивной медицины не опубликовало критериев ПНИ. Проблема с определением ПНИ заключается в том, что существует множество факторов, влияющих на успех имплантации: возраст ооцитов и матки, длительность периода бесплодия, генетический статус эмбрионов (метод диагностики), системные заболевания, образ жизни (ожирение или курение), структурные аномалии матки, хронический эндометрит, наличие эндометриоза.

Роль иммунологических факторов в ПНИ — предмет многочисленных дискуссий. Ранняя репродуктивная недостаточность является наиболее частым осложнением беременности, при этом только одна треть зачатий достигает живорождения [4].

Рецидивирующая репродуктивная недостаточность связана с экспансией циркулирующих NK-клеток, ключевых клеток для материнской толерантности, децидуального ангиогенеза и роста эмбриона [5]. NK-клетки в матке (mNK) являются наиболее распространёнными лимфоцитами, обнаруженными в децидуальной оболочке во время имплантации и в первом триместре беременности. Они важны для раннего развития плаценты, особенно инвазии трофобласта и трансформации спиральных артерий. Однако неадекватная функция mNK связана с репродуктивной недостаточностью, такой как привычный выкидыш (ПВ) и ПНИ. Значительное повышение уровня mNK в эндометрии женщин с ПВ и ПНИ может указывать на лежащее в основе нарушение иммунной среды,

достигающее кульминации в имплантации и/или недостаточности плацентации [6].

Существует обширная и постоянно развивающаяся литература по балансу Th-1/Th-2 во время беременности. Хотя определенная локальная провоспалительная среда необходима для имплантации эмбриона и ангиогенеза [7], считается, что доминирование провоспалительных цитокинов Th-1 неблагоприятно для наступления и течения беременности, а противовоспалительные цитокины Th-2 регулируют и улучшают ответ Th-1 [8]. Показано, что у пациенток с ПНИ наблюдалось нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови: повышение уровня провоспалительных цитокинов IFN- γ , IL-1 β и IL-6; снижение уровня противовоспалительного цитокина TGF- β 1 и повышенное соотношение провоспалительных/противовоспалительных цитокинов [9].

В течение последних 20 лет для лечения невынашивания беременности активно использовались различные способы иммунотерапии [10] (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [11], ингибиторы ФНО-альфа, ингибитор лейкемии [12, 13], глюкокортикоиды [14], интралипид [15, 16, 17, 18], иммуноглобулины [19], иммунотерапия [20, 21, 22, 23, 24, 25]).

Рандомизированным контролируемым клиническим испытаниям в этой области не достаёт персонифицированного подхода.

Цель исследования — оценка влияния персонифицированной иммунотерапии на частоту наступления и вынашивания беременности у женщин с привычной неэффективной имплантацией.

Материалы и методы

На этапе подготовки к лечению по программе ВРТ (24 криопотокола в естественном цикле, 41 криопотокол с заместительной гормональной терапией без блокады гипофиза) проведено рандомизированное контролируемое проспективное иммунологическое исследование 65 пациенток 25–40 лет с ПНИ (основная группа). Учитывая эмоциональный фактор неэффективных циклов ВРТ, финансовые затраты, труднореализуемые для жителей нашего региона, длительную продолжительность бесплодия, мы включили в наше исследование супружеские пары с 2 (а не с 3) и более неудачными переносами эмбрионов высокого качества по классификации Д. Гарднера (1999)¹. У 8 пациенток зуплоидность эмбрионов была подтверждена методами преимплантационной генетической диагностики. Показаниями к проведению ВРТ были: трубно-перитонеальный фактор бесплодия у 12 (18,46%) пациенток, эндометриоз 2-3 степени у 21 (32,3%) женщины, мужской фактор бесплодия — 32 (49,23%)

1 Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ: Методические рекомендации. Российская Ассоциация Репродукции Человека Секция «Клиническая эмбриология». 2021.

случая. Женщины с органической патологией эндометрия, аномалиями развития матки были исключены из исследования.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых фертильных женщин 25–40 лет.

Данное клиническое исследование выполнено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Иммунологическое исследование включало анализ отдельных звеньев иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов (ЛФ)), а также функционального состояния нейтрофилов (НФ). В периферической крови определялись абсолютное число лейкоцитов и ЛФ; осуществлялось иммунофенотипирование лимфоцитов с индикацией абсолютного и относительного количества CD3+ (Т-лимфоцитов), CD3+CD4+ (Т-хелперов), CD3+CD8+ (Т-цитотоксических клеток/супрессоров), CD3+CD20+ (В-лимфоцитов), CD16+ (NK-клеток), а также иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры) (CD3+4+/CD3+8+) в прямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) («Becton coulter», Франция) с последующей микроскопией микроскопом (Granum R50) с люминесцентной насадкой (Granum F2). О секреторной активности В-ЛФ судили по концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M методом ИФА («Гранум», Украина). Для определения степени тяжести и активности иммунопатологического процесса в сыворотке крови нефелометрическим методом измеряли уровень общих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Метод основан на нефелометрии разной растворимости мономеров Ig в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). Интенсивность кислородозависимого метаболизма нейтрофилов (НФ) изучалась в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в спонтанном и индуцированном суспензией *Serratia marcescens* (2×10^9 /мл) НСТ-тесте. При оценке фагоцитарной способности НФ определяли процент клеток, проявивших фагоцитарную активность (ФА) и среднее количество частиц латекса, поглощенных одним НФ (ФЧ).

Исследование проводили во II фазу менструального цикла (19–22-й день).

На этапе планирования программы криопотокола у пациенток исследовались показатели системного иммунитета и в зависимости от выявленных отклонений в иммунном статусе назначались 1, 2 либо 3 индивидуальных курса иммуномодулирующей терапии с учётом достижения положительной динамики или в случае неэффективной последующей имплантации. Интервал между курсами иммунотерапии составлял 6–12 мес. Один курс индивидуальной иммунотерапии получили 37 женщин, два курса потребовались 19 лицам, три курса получили ещё 9 пациенток.

В зависимости от выявленных отклонений в иммунограмме назначались следующие иммуномодуляторы: аминоксидигидрофалазиндион натрия, аргинил-альфа-

аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин диацетат, глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП, синтетический аналог структурного фрагмента оболочки (пептидогликана) бактериальных клеток), азоксимера бромид, аргинил-альфа-кислота рибонуклеиновая, диоксометилтетрагидропиримидин, а также витаминные комплексы, содержащие цинк, селен и медь.

Одной из причин дисфункции иммунной системы обследуемых женщин является хронический стресс, обусловленный проживанием в условиях военных действий. Страх повторной неэффективной попытки также являлся стрессовым раздражителем. Всем пациенткам основной группы был назначен седативный фитосбор.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики в программе «Excell 2016». Достоверность среднегрупповых показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для несвязанных (основная группа — контроль) и связанных (динамика в процессе лечения) выборок.

Результаты

Длительность периода бесплодия в основной группе была от 1 до 20 лет и в среднем составила 7 лет. Первичное бесплодие наблюдалось у 26 (40%) женщин основной группы, вторичное — у 39 (60 %). Всего лишь у 10 (15,38 %) % женщин с вторичным бесплодием были роды в анамнезе, в 2 (3,08 %) случаях роды были патологическими. В группе женщин с ПНИ обращает на себя внимание высокая частота как искусственных (18–27,69%), так и спонтанных (14–21,54%) аборт, а также внематочных беременностей (16–24,6%).

Показаниями к проведению ВРТ были трубноперитонеальный фактор бесплодия 12 (18,46%) пациенток, эндометриоз 2–3 степени 21 (32,3%) женщины.

У 32 (49,23%) супружеских пар наблюдался такой мужской фактор бесплодия, как патозооспермия (олиго-, астено-, тератозооспермия и их комбинации), не поддающийся коррекции. Концентрация сперматозоидов — менее ≤ 2 млн, подвижность — менее $\leq 5\%$, морфологически нормальных сперматозоидов — менее $\leq 5\%$. При данной патологии получить генетически родной мужчине эмбрион можно только методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). У этих пар в анамнезе было 2 цикла ЭКО/ИКСИ с получением морфологически и генетически здоровых эмбрионов, но отсутствовала имплантация, и беременность не наступала. Это объясняется тем, что бесплодие у некоторых супружеских пар обусловлено не одной, а несколькими причинами.

Маточный фактор наблюдался у 54 (83,08%) женщин (гиперплазия, гипоплазия эндометрия, хронический эндометрит, подтверждённый иммуногистохимически, смещение окна имплантации), отклонения функции эндокринной системы выявлены у 41 (63,08%) женщины. Дисфункция щитовидной железы нарушена у 21 (32,31 %) женщины с ПНИ. Соматический анамнез был отягощён у 42 (64%) пациенток. Урогенитальные инфекции в анамнезе отмечало 73% женщин.

От 1 до 4 оперативных вмешательств на органах малого таза имели место у 41 (63,08%) женщины, эндоскопические оперативные вмешательства — у 37 (56,9%).

Операции на яичниках были у 25 (38,46%) пациенток, оперативные вмешательства на маточных трубах — у 38 (58,46%).

У всех пациенток в анамнезе было 2 и более неэффективных циклов искусственного оплодотворения. У 57 (87,7%) из них в анамнезе были неэффективные циклы ВРТ, у 8 (12,3%) беременность была биохимической или закончилась самопроизвольным абортom.

Вышеперечисленные анамнестические данные могут явиться причиной хронического стресса и дисбаланса иммунной системы, а высокая частота репродуктивных потерь в анамнезе свидетельствует и о возможных изначальных отклонениях иммунной системы. Перед включением в программу ВРТ была проведена

коррекция выявленной гинекологической и соматической патологии.

В основной группе по сравнению с контрольной отмечаются относительный ($p=0,026$) и абсолютный ($p=0,018$) лимфоцитоз, снижение процента популяции Т-лимфоцитов (CD3+) ($p=0,000001$), субпопуляции Т-хелперов (CD3+ CD4+) ($p=0,00034$), абсолютного числа Т-цитотоксических клеток/супрессоров (CD3+CD8+) ($p=0,05$), а также значения иммунорегуляторного индекса ($p=0,010$). При этом относительное ($p=0,00004$) и абсолютное ($p=0,0001$) число В-лимфоцитов (CD20+), а также NK-клеток (CD16+) (относительное — $p=0,000001$, абсолютное — $p=0,000001$) достоверно превышали значения контрольных показателей (табл. 1).

Таблица / Table 1

Показатели иммунограммы в основной группе женщин с ПНИ и в контрольной группе
Immunogram indicators in the main group of women with recurrent implantation failure and in the control group ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group	p =
Лейкоциты, Г/л / Leukocytes (gigalitre)	6,01±0,24	5,88±0,21	0,684
Лимфоциты / Lymphocytes, %	37,96±1,25	33,9±1,3	0,026
Лимфоциты, Г/л / Lymphocytes (gigalitre)	2,24±0,1	1,96±0,06	0,018
Т-лимфоциты / T-lymphocytes (CD3+), %	41,90±1,79	55,6±1,9	0,000001
Т-лимфоциты, Г/л / T-lymphocytes (CD3+) (gigalitre)	0,93±0,059	1,09±0,08	0,113
Т-хелперы / T-helpers (CD3+CD4+), %	24,16±1,27	35,3±2,7	0,00034
Т-хелперы, Г/л / T-helpers (CD3+CD4+) (gigalitre)	0,53±0,04	0,65±0,05	0,050
Т-цитотоксические клетки/супрессоры / T-cytotoxic cells/suppressors (CD3+CD8+), %	21,93±1,0	21,3±0,9	0,640
Т-цитотоксические клетки/супрессоры, Г/л / T-cytotoxic cells/suppressors (CD3+CD8+) (gigalitre)	0,49±0,034	0,41±0,03	0,050
Т-хелперы/Т-супрессоры / T-helpers/T-suppressors	1,26±0,082	1,64±0,12	0,010
В-лимфоциты (CD20+) / B-lymphocytes, %	21,60±1,34	13,8±1,2	0,00004
В-лимфоциты, Г/л / B-lymphocytes (CD20+) (gigalitre)	0,50±0,053	0,29±0,02	0,0001
NK-клетки / NK-cells (CD16+), %	26,27±1,54	15,7±1,3	0,000001
NK-клетки, Г/л / NK-cells (CD16+) (gigalitre)	0,59±0,047	0,27±0,02	0,000001
Фагоцитарная активность нейтрофилов / Phagocytic activity of neutrophils, %	49,76±1,85	54,3±3,6	0,265
Фагоцитарное число / Phagocytic number	3,07±0,17	2,53±0,19	0,037
Спонтанный НСТ-тест / Spontaneous Nitroblue tetrazolium (NBT) dye reduction test, %	27,25±1,15	15,0±0,8	0,000001
Спонтанный ИАН / Spontaneous neutrophil activation index	0,33±0,019	0,25±0,02	0,005
Индукцированный НСТ-тест / Induced Nitroblue tetrazolium (NBT) dye reduction test, %	34,46±1,35	38,6±1,57	0,049
Индукцированный ИАН / Induced neutrophil activation index	0,42±0,018	0,48±0,09	0,516
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед. / Circulating immune complexes (standard unit)	20,21±1,93	11,5±2,11	0,003
Иммуноглобулин А, г/л / Immunoglobulin A (g/l)	2,13±0,104	1,9±0,08	0,076
Иммуноглобулин М, г/л / Immunoglobulin M (g/l)	2,06±0,12	1,15±0,06	0,000001
Иммуноглобулин G, г/л / Immunoglobulin G (g/l)	12,05±0,49	11,5±0,5	0,434

Имела место гипериммуноглобулинемия М ($p=0,000001$). При этом концентрации иммуноглобулинов А и G находились в пределах физиологической нормы. Общее количество циркулирующих иммунных комплексов было увеличено в сравнении с контролем ($p=0,003$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов как показателя клеточного звена неспецифической реактивности организма у женщин основной группы не имела статистически значимой разницы с контролем ($p=0,265$). Однако, согласно данным спонтанного НСТ-теста, можно констатировать нарушение гомеостаза организма женщин с ПНИ (НСТ-тест спонт. — $27,25 \pm 1,15$ %; контроль — $15,0 \pm 0,8$ %; $p=0,000001$; ИАН спонт. — $0,33 \pm 0,019$; контроль — $0,25 \pm 0,02$; $p=0,005$). Остальные показатели находились в пределах физиологической нормы.

У 30% пациенток наблюдались сочетание снижения абсолютного числа CD3+ клеток и повышение числа NK-клеток.

В зависимости от ведущего звена нарушения иммунного гомеостаза клиническим иммунологом был предложен следующий алгоритм иммунотропной терапии.

При выраженном иммунодефицитном состоянии по гипо-Т-хелперному, гипо-Т-супрессорному типу со снижением относительного и абсолютного количества Т-клеток, низком значении иммунорегуляторного индекса назначались аргинил-альфа-аспартил-лизил-валилтирозил-аргинин диацетат по 1 мл 0,005% раствора внутримышечно 1 раз через 2-е суток (курс — 15 инъекций) либо ГМДП (10 мг 1 в сутки, курс — 10 суток) и аргинил-альфа-кислота рибонуклеиновая по 250 мг 4 раза в сутки (курс — 20 дней).

В случае истощения резервов для кислородзависимого метаболизма нейтрофилов пациентки принимали аминоксидогидрофалазиндион натрия в свечах 1 раз в 3 дня (курс — 15 дней) и диоксометилтетрагидропиримидин по 500 мг 4 раза в сутки (курс — 20 дней).

При дисбалансе иммунной системы, проявляющемся снижением Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций с одновременным увеличением В-лимфоцитов (CD20+), NK-клеток (CD16+), гипериммуноглобулинемией А и М, а также активацией фагоцитарной активности с истощением резервных возможностей нейтрофилов к респираторному взрыву назначался азоксимера бромид по 12 мг 1 раз в сутки внутримышечно (курс — 15 инъекций) либо аминоксидогидрофалазиндион натрия в свечах 1 раз в сутки через 2 дня на третий (курс — 15 дней).

Все пациентки в течение 2 месяцев принимали комплекс витаминов и микроэлементов (в том числе содержащие цинк, селен и медь).

У большинства пациенток после первого курса наступало улучшение состояния, сопровождавшееся достоверным увеличением как доли ($30,30 \pm 1,59$ %, до лечения — $24,16 \pm 1,27$ %, $p=0,003$), так и абсолютного числа ($0,70 \pm 0,052$ Г/л, до лечения — $0,53 \pm 0,04$ Г/л, $p=0,008$) сниженной до лечения субпопуляции Т-хелперов (CD3+) (CD4+) (табл. 2, рис. 1).

Повторные курсы приводили к ещё более выраженной стимуляции Т-звена и достоверному увеличению доли Т-лимфоцитов (CD3+): после II курса — $52,86 \pm 3,51$ % ($p=0,007$), после III курса — $56,67 \pm 5,81$ % ($p=0,017$) (табл. 2, рис. 1).

Иммунорегуляторный индекс (CD3+4+/CD3+8+) имел тенденцию к повышению с каждым курсом

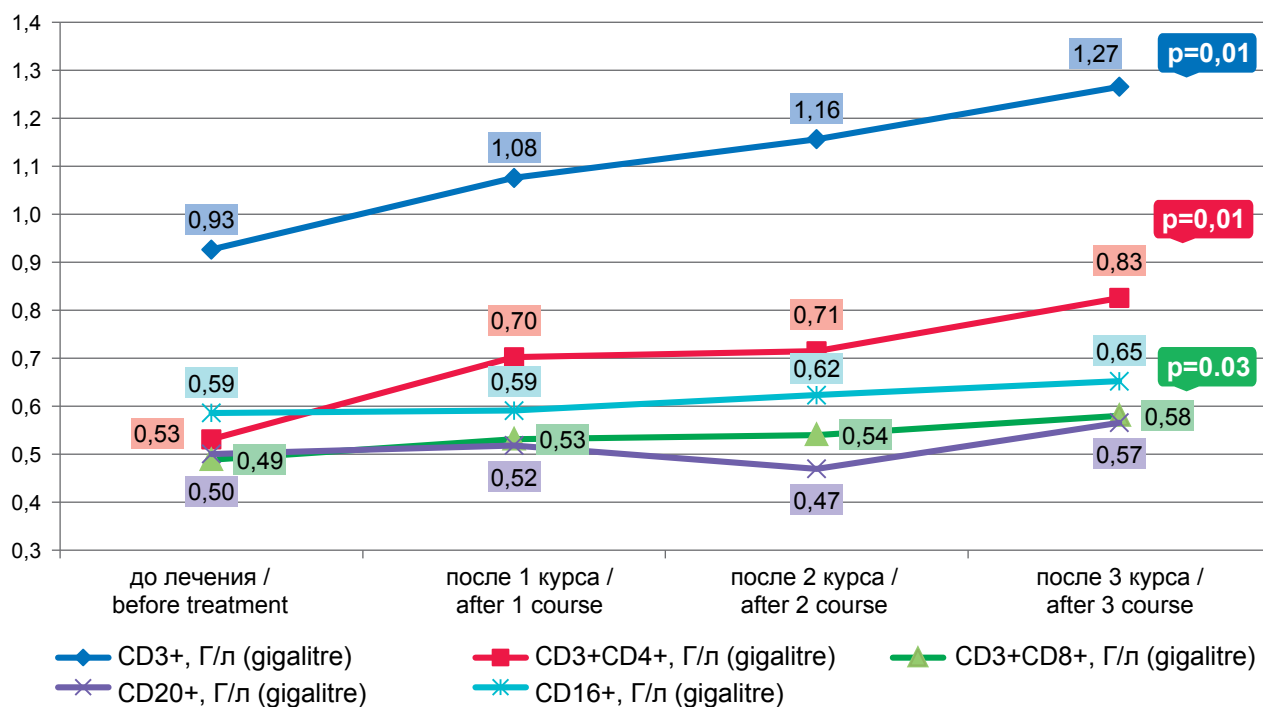


Рисунок 1. Динамика количества CD 3+, 4+, 8+, 16+, 20+ лимфоцитов после курсов иммунокоррекции
Figure 1. Dynamics of the number of CD 3+, 4+, 8+, 16+, 20+ lymphocytes after immunocorrection courses

Таблица / Table 2

Показатели иммунограммы женщин основной группы до и после курсов иммунотропной терапии, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)
Immunogram indicators of women in the main group before and after courses of immunotropic therapy, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показатели / Indicators	До лечения / Before treatment	После I кур- са лечения / After the first course of treatment	p 0–I	После II кур- са лечения / After the second course of treatment	p 0–II	После III курса лечения / After the third course of treatment	p 0–III
Лейкоциты, Г/л / Leukocytes (gigalitre)	6,01±0,24	5,95±0,22	0,850	5,88±0,29	0,730	5,68±0,606	0,620
Лимфоциты / Lymphocytes, %	37,96±1,25	38,69±1,33	0,690	37,28±1,94	0,760	41,33±3,78	0,390
Лимфоциты, Г/л / Lymphocytes ((gigalitre)	2,24±0,1	2,28±0,11	0,790	2,19±0,16	0,790	2,32±0,303	0,800
Т-лимфоциты / T-lymphocytes (CD3+), %	41,90±1,79	45,93±2,13	0,150	52,86±3,51	0,007	56,67±5,81	0,017
Т-лимфоциты, Г/л / T-lymphocytes (gigalitre) (CD3+)	0,93±0,059	1,08±0,079	0,136	1,16±0,12	0,089	1,27±0,181	0,077
Т-хелперы / T-helpers (CD4+), %	24,16±1,27	30,30±1,59	0,003	33,21±2,63	0,002	36,33±4,12	0,006
Т-хелперы, Г/л / T-helpers (gigalitre) (CD4+)	0,53±0,04	0,70±0,052	0,008	0,71±0,08	0,047	0,83±0,136	0,042
Т-цитотоксические клетки/супрессоры / T-cytotoxic cells/suppressors (CD8+), %	21,93±1,0	23,03±0,98	0,433	24,90±1,76	0,145	24,00±2,69	0,473
Т-цитотоксические клетки/супрессоры, Г/л / T-cytotoxic cells /suppressors (CD8+) (gigalitre)	0,49±0,034	0,53±0,036	0,425	0,54±0,058	0,457	0,58±0,117	0,469
Т-хелперы/Т-супрессоры / T-helpers/T-suppressors	1,26±0,082	1,35±0,065	0,398	1,50±0,148	0,161	1,53±0,133	0,081
В-лимфоциты (CD20+) / B-lymphocytes, %	21,60±1,34	22,22±1,19	0,729	21,62±1,6	0,992	24,89±3,03	0,323
В-лимфоциты, Г/л / B-lymphocytes (gigalitre) (CD20+)	0,50±0,053	0,52±0,043	0,755	0,47±0,051	0,672	0,57±0,089	0,498
NK-клетки / NK-cells (CD16+), %	26,27±1,54	25,13±1,33	0,576	28,34±2,61	0,496	27,44±3,63	0,767
NK-клетки, Г/л / NK-cells (gigalitre) (CD16+)	0,59±0,047	0,59±0,05	1,000	0,62±0,082	0,984	0,65±0,11	0,969
Фагоцитарная активность нейтрофи- лов / Phagocytic activity of neutrophils, %	49,76±1,85	50,85±2,07	0,696	50,28±2,87	0,879	48,50±3,25	0,737
Фагоцитарное число / Phagocytic number	3,07±0,17	3,36±0,23	0,312	3,71±0,37	0,119	2,46±0,265	0,050
Спонтанный НСТ-тест / Spontaneous Nitroblue tetrazolium (NBT) dye reduction test, %	27,25±1,15	27,15±1,17	1,000	31,55±2,29	0,050	34,50±4,34	0,110
Спонтанный ИАН / Spontaneous neutro- phil activation index	0,33±0,019	0,36±0,037	0,503	0,41±0,037	0,076	0,38±0,05	0,356
Индукцированный НСТ-тест / Induced Nitroblue tetrazolium (NBT) dye reduction test, %	34,46±1,35	34,58±1,26	0,948	38,52±2,12	0,109	40,00±4,07	0,199
Индукцированный ИАН / Induced neutro- phil activation index	0,42±0,018	1,02±0,59	0,0001	0,48±0,029	0,099	0,45±0,056	0,636
Циркулирующие иммунные комплек- сы, усл. ед. / Circulating immune complexes (standard unit)	20,21±1,93	23,24±2,34	0,319	24,17±3,95	0,370	15,00±3,29	0,176
Иммуноглобулин А, г/л / Immunoglobulin A (g/l)	2,13±0,104	2,26±0,12	0,406	2,23±0,191	0,642	2,59±0,41	0,279
Иммуноглобулин М, г/л / Immunoglobulin M (g/l)	2,06±0,12	2,16±0,12	0,556	2,28±0,196	0,348	2,09±0,27	0,919
Иммуноглобулин G, г/л / Immunoglobulin G (g/l)	12,05±0,49	12,73±0,55	0,358	13,61±0,79	0,097	11,89±1,18	0,900

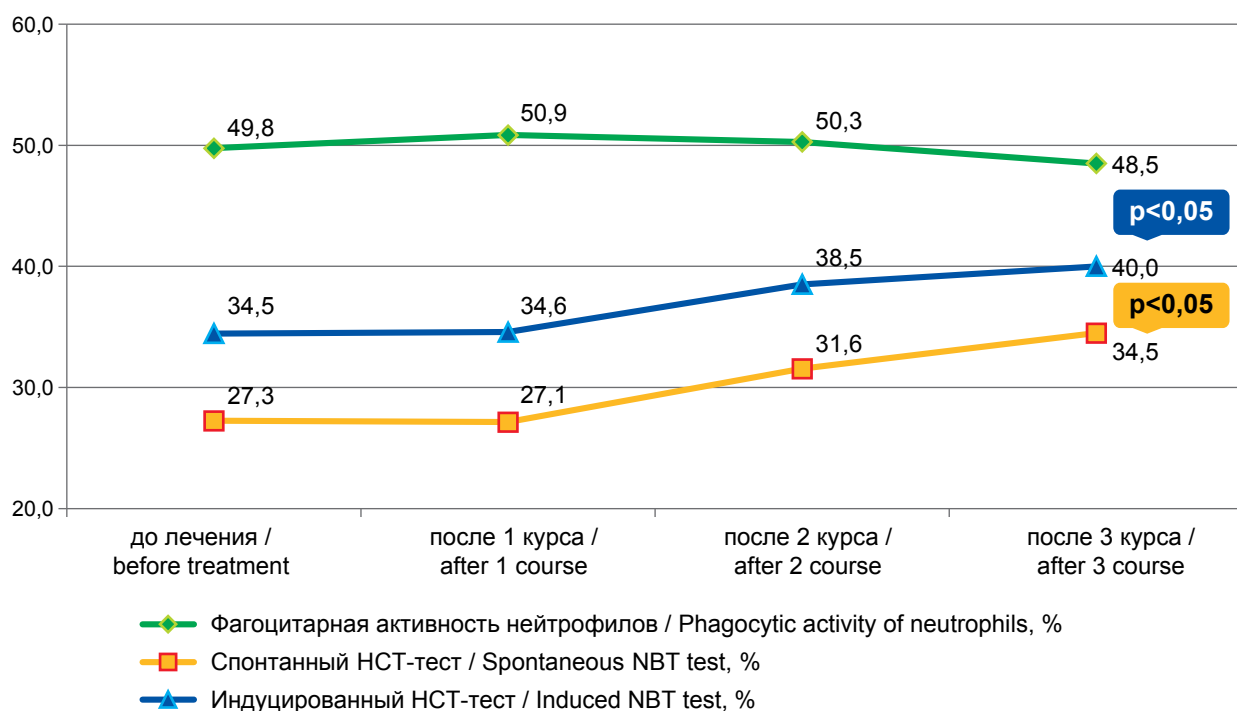


Рисунок 2. Динамика фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов после курсов иммунокоррекции
Figure 2. Dynamics of phagocytic and metabolic activity of neutrophils after immunocorrection courses

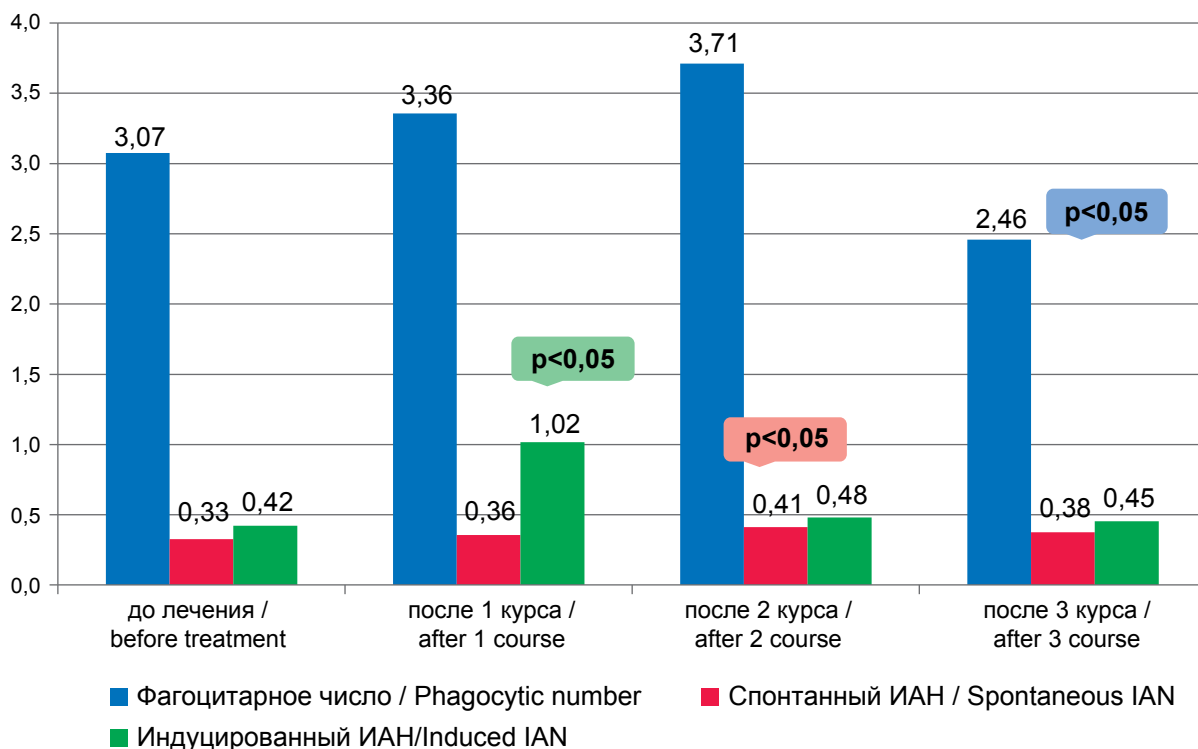


Рисунок 3. Показатели фагоцитарного числа, спонтанного и индуцированного индексов активации нейтрофилов после курсов иммунокоррекции
Figure 3. The indicators of phagocytic number, spontaneous and induced neutrophil activation indices after immunocorrection courses

иммунокоррекции, очевидно, за счёт статистически достоверного увеличения доли и абсолютного числа Т-хелперов (CD3+) (CD4+): I курс $p=0,003$; II курс $p=0,002$; III курс $p=0,007$.

Количество и функциональная активность В-лимфоцитов (CD20+), как и NK-клеток (CD16+), статистически достоверно не изменялось.

Достоверных изменений фагоцитарной активности нейтрофилов после первого курса лечения не происходило, однако их способность к «респираторному взрыву», по данным индуцированного НСТ-теста, статистически достоверно увеличивалась после первого курса иммунотерапии ($1,02 \pm 0,59$, до лечения — $0,42 \pm 0,018$, $p=0,0001$).

Стимуляция показателей фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов, рассчитанных на 1 клетку, также наблюдалась уже после первого курса иммунотерапии (фагоцитарное число и индуцированный индекс активации нейтрофилов) (табл. 2, рис. 3).

Второй курс иммунотерапии приводил к увеличению показателя спонтанного НСТ-теста ($31,55 \pm 2,29$ %, до лечения — $27,25 \pm 1,15$ %, $p=0,050$ (табл. 2, рис. 2). Третий же курс, очевидно, истощал резервные возможности нейтрофилов, поскольку фагоцитарное число статистически достоверно снижалось (табл. 2, рис. 3).

Курсы индивидуальной иммунотерапии с применением аргинил-альфа-кислоты рибонуклеиновой приводили к достоверной нормализации процента В-лимфоцитов ($p=0,02$), концентрации сывороточного Ig M ($p=0,01$), фагоцитарной активности нейтрофилов ($p=0,04$). Азоксимера бромид повышал сниженные Т-хелперы (CD3+4+) ($p=0,05$), а аргинил-альфа-аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин диацетат увеличивал количество сниженных Т-лимфоцитов (CD3+) ($p=0,02$) и уменьшал до нормы увеличенные ЦИК ($p=0,05$).

После первого курса индивидуальной иммунотерапии с последующей ЭКО/ИКСИ процедурой роды наступили в 51,35% случаев (19 из 37 женщин). Два курса привели к успешному родоразрешению 84,2% пациенток (16 из 19 женщин). Три курса позволили стать матерью всем 9 женщинам (100%).

Обсуждение

Данные научной медицинской литературы свидетельствуют о том, что общепринятые методы обследования супружеских пар не позволяют уточнить причину бесплодия в 20–30% случаев. Задачей нашей работы было предложить практическому врачу доступный, эффективный, малоинвазивный метод иммунодиагностики и иммунотерапии у женщин с ПНИ, в анамнезе которых имелось большое количество лечебно-диагностических вмешательств.

Несмотря на то, что основные события, связанные с нарушением имплантации, происходят в эндометрии, показатели системного иммунитета периферической крови в определенной степени коррелируют с показателями местного иммунитета, а также определяют способность иммунной системы женщины обеспечить необходимую толерантность к «аллотрансплантанту» (эмбриону).

Повышенный уровень самопроизвольных аборт и неудачи с ЭКО в определённой степени обусловлены

цитотоксичностью NK-клеток. Обнаружение увеличения уровня и активности циркулирующих NK-клеток полезно для выявления лиц с риском отсутствия имплантации эмбрионов и потери кариотипически нормальной беременности [26]. В.А. Загайновой и соавт. (2022) установили обратную корреляцию между количеством беременностей в анамнезе и абсолютным содержанием активированных NK-клеток ($rs=-0,55$; $p<0,01$) [27].

В нашем исследовании не были получены данные об эффективной коррекции числа NK-клеток (CD16+). Аналогичный вывод сделан в систематическом обзоре E. Von Woon et al. (2020), посвящённом оценке эффективности иммунотерапии для улучшения исходов беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности или неудачей имплантации, специально отобранных на основе аномальных уровней и/или активности NK-клеток. Авторы заключают, что иммунотерапия может иметь некоторую пользу, но необходимы дальнейшие исследования с применением научно подтверждённых иммунологических биомаркеров в хорошо спланированных крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [28].

Полученные нами данные согласуются и с метаанализом из Medline, Embase и Cochrane Library, проведённым A. Mekinian et al. (2016), о преимуществах иммунотерапии при привычных выкидышах и неудачах имплантации, когда была обнаружена умеренная польза прогестерона для рождения живого ребенка с отношением шансов 1,38. Антагонисты TNF- α в сочетании с низкими дозами аспирина, гепарина и внутривенных иммуноглобулинов обеспечили рождаемость в 71%, а назначение Г-КСФ закончилось живорождением в 82,8% [18]. K. Kolanska et al. (2021) сообщает, что применение иммунотерапии и стероидов у пациенток с беременностью и необъяснимыми привычными выкидышами в анамнезе помогло улучшить акушерские исходы, поскольку удваивало шансы родить живого ребенка [29].

Заключение

Иммунный статус бесплодных женщин характеризуется вторичным Т-иммунодефицитом и значительной активацией как В-лимфоцитов, так и клеточных факторов неспецифической защиты организма (периферических NK-клеток (CD16+) крови и фагоцитов-нейтрофилов). Такие изменения иммунного профиля возникали у 100% пациенток с вторичным бесплодием и у 36,4% женщин с первичным бесплодием. В случаях, когда эти отклонения достигают критических величин, они негативно влияют на прогноз достижения беременности. Неудачи вспомогательных репродуктивных технологий при наличии эмбрионов хорошего качества обусловлены иммунологическим дисбалансом. Мужской фактор может сочетаться с отклонениями в иммунной системе женщины, что является одной из причин ПНИ. Это сочетание наблюдалось в нашем исследовании и было успешно откорректировано.

Персонализированный подход к выбору иммунотерапевтических препаратов для каждой пациентки оптимизирует частоту имплантации, наступления и исход беременности.

Таким образом, повторные курсы персонифицированной иммуномодулирующей терапии у женщин с ПНИ в анамнезе привели к нормализации измененных показателей иммунитета и показали свою

эффективность у 67,7% пациенток при наличии эмбрионов хорошего качества, увеличив шансы наступления имплантации, возможности вынашивания беременности и родов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheloufi M, Kazhalawi A, Pinton A, Rahmati M, Chevrier L, et al. The Endometrial Immune Profiling May Positively Affect the Management of Recurrent Pregnancy Loss. *Front Immunol.* 2021;12:656701. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656701>
- Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Hum Reprod.* 2021;36(2):305-317. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa317>
- Ata B, Kalafat E, Somigliana E. A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1320-1327. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.045>
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
- Ramos-Medina R, García-Segovia A, Gil J, Carbone J, Aguarón de la Cruz A, et al. Experience in IVIg therapy for selected women with recurrent reproductive failure and NK cell expansion. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(5):458-466. <https://doi.org/10.1111/aji.12217>
- Von Woon E, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(4):548-582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac006>
- Mor G. Clinical aspect of reproductive immunology. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(6):451. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01091.x>
- Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):601-610. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>
- Liang PY, Diaol LH, Huang CY, Lian RC, Chen X, et al. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(6):823-826. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.08.009>
- Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(6):1089-1100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.004>
- Laufer N, Simon A. Recurrent implantation failure: current update and clinical approach to an ongoing challenge. *Fertil Steril.* 2012;97:1019-1020. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.033>
- Das M, Holzer HE. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril.* 2012;97:1021-1027. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.029>
- Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* 2012;97:1033-1038. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.017>
- Kwak-Kim J, Han AR, Gilman-Sachs A, Fishel S, Leong S, Shoham Z. Current trends of reproductive immunology practices in in vitro fertilization (IVF)—a first world survey using IVF-Worldwide.com. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69:12-20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01183.x>
- Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, Campbell BK, Raine-Fenning NJ. What exactly do we mean by “recurrent implantation failure”? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online.* 2014;28:409-423. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.12.006>
- Plaçaïs L, Kolanska K, Kraiem YB, Cohen J, Suner L, Bornes M, et al. Intralipid therapy for unexplained recurrent miscarriage and implantation failure: Case-series and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:100-104. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.017>
- Coulam CB. Intralipid treatment for women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13290. <https://doi.org/10.1111/aji.13290>
- Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(1):8-28. <https://doi.org/10.1111/aji.12493>
- Human Fertilisation and Embryology Authority. *Fertility treatment 2014—Trends and figures.* 2016.
- Assisted Reproductive Technology. *National Summary Report.* CDC; 2015.
- Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Инвияева Е.В., Ванько Л.В., Николаева М.А., Тетруашвили Н.К. Влияние иммуноцитотерапии на состояние иммунной системы женщин с идиопатическим привычным выкидышем. *Медицинская иммунология.* 2020;22(4):751-764.
- Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Inviyaeva E.V., Vanko L.V., Nikolaeva M.A., Tetrushvili N.K. Effect of immunocytotherapy on the state of the immune system of women with idiopathic habitual miscarriage. *Medical Immunology (Russia).* 2020;22(4):751-764. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOI-1860>
- Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Ванько Л.В., Николаева М.А., Инвияева Е.В., Тетруашвили Н.К. Значимость оценки экспрессии CD69 лимфоцитами периферической крови для прогноза исходов беременности у женщин с привычным выкидышем. *Биомедицинская химия.* 2020;66(6):477-484.
- Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Van'ko L.V., Nikolaeva M.A., Inviyaeva E.V., Tetrushvili N.K. Significance of evaluation of CD69 expression by peripheral blood lymphocytes for predicting pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. *Biomedical Chemistry.* 2020;66(6):477-484. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20206606477>
- Менжинская И.В., Ионанидзе Т.Б., Ванько Л.В., Тетруашвили Н.К., Кречетова Л.В. Аутоантитела как факторы риска угрожающего выкидыша у женщин с ранними потерями беременности. *Акушерство и гинекология.* 2021;8:94-101.
- Menzhinskaya I.V., Ionanidze T.B., Van'ko L.V., Tetrushvili N.K., Krechetova L.V. Autoantibodies as risk factors for

- threatened miscarriage in women with early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology*. 2021;8:94-101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.94-101>
24. Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Тетруашвили Н.К. Фактор, in vitro подавляющий миграцию макрофагов, в крови женщин с привычным выкидышем при беременности, развивающейся после иммуноцитотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(3):399-408. Vtorushina V.V., Krechetova L.V., Inviyaeva E.V., Tetruashvili N.K. Macrophage inhibiting factor in women with habitual miscarriage in pregnancy following immunocytotherapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(3):399-408. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1040-MIF>
25. Николаева М.А., Арефьева А.С., Степанова Е.О., Голубева Е.Л., Вторушина В.В., и соавт. Сроки наступления беременности после предгестационной аллоиммунизации и цитокиновый профиль клеток периферической крови у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2021;(1):79-87. Nikolaeva M.A., Arefieva A.S., Stepanova E.O., Golubeva E.L., Vtorushina V.V., et al. Time to pregnancy after pre-gestational allogeneic immunotherapy and peripheral blood cell cytokine profile in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(1):79-87. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.79-87>
26. Загайнова В.А., Коган И.Ю., Сельков С.А., Беспалова О.Н., Крихели И.О., и соавт. NK-клетки периферической крови у пациенток с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий: количество, субпопуляционный состав и маркеры активации. *Акушерство и гинекология*. 2022;(9):102-113. Zagaynova V.A., Kogan I.Yu., Selkov S.A., Bepalova O.N., Krikheli I.O., et al. Peripheral blood NK-cells in women with unsuccessful attempts of assisted reproduction: quantity, subpopulation composition and activation markers. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(9):102-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.102-113>
27. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(3):e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>
28. Woon EV, Day A, Bracewell-Milnes T, Male V, Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;142:103189. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189>
29. Kolanska K, Dabi Y, Dechartres A, Cohen J, Ben Kraiem Y, et al. Unexplained recurrent miscarriages: predictive value of immune biomarkers and immunomodulatory therapies for live birth. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(2):e13425. <https://doi.org/10.1111/aji.13425>

Информация об авторах

Трунова Ольга Арнольдовна, д.и.н., профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru.

Гюльмамедова Ирина Дмитриевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0346-7362>; irinagyu@yahoo.co.uk

Майлян Эдуард Апетнакович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com.

Вклад авторов

О.А. Трунова — разработка концепции и дизайна исследования, формулирование выводов;

И.Д. Гюльмамедова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Э.А. Майлян — получение и анализ данных, проверка текста.

Information about the authors

Olga A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Higher Education Organization, Health Management and Epidemiology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DPR, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru.

Irina D. Gulmamedova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, Pediatric and Adolescent Gynecology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DNR, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0346-7362>; irinagyu@yahoo.co.uk.

Eduard A. Maylyan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DPR, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>; maylyan.ea@yandex.com.

Authors' contribution

O.A. Trunova — development of the concept and design of the study, formulation of conclusions;

I.D. Gulmamedova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

E.A. Maylyan — data acquisition and analysis, text verification.

Соответствие принципам этики

Данное клиническое исследование выполнено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Compliance with the principles of ethics

This clinical study was carried out in accordance with the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and approved by the ethics committee SEO HPE “Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky» (protocol No. 27/5-1 of 14/04/ 2021).

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 13.02.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 28.06.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 20.09.2024

УДК: 616.132.2-003.84 :612.017.11

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98>

Врождённый иммунный ответ — ключевой игрок в процессе кальциноза коронарных артерий и аортального клапана

И.Ф. Шлык, М.В. Харитонов, М.Н. Моргунов, И.М. Блинов, Е.Д. Васильева, Д.И. Беседина

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

Автор, ответственный за переписку: Ирина Федоровна Шлык, sushkinaif@mail.ru

Аннотация. Представленный обзор литературы позволяет понять и дополнить имеющиеся представления о патогенезе коронарного кальциноза и кальциноза аортального клапана на этапе формирования этих изменений, детально исследовать участие наиболее изученных иммунокомпетентных клеток врождённого иммунитета, таких как макрофаги, дендритные и тучные клетки, нейтрофилов, натуральных киллеров в кальцификации артерий и аортального клапана, их функциональную роль в прогрессировании этого процесса. Также в обзоре представлены пробелы и недостающие данные, присутствующие в изучении данных клеточных популяций, восполнение которых внесёт вклад в разработку таргетной терапии процесса кальцификации.

Поиск источников литературы проведён в следующих базах данных: «Scopus», «Web of Science», «MedLine», «The Cochrane Library», «РИНЦ», «Springer», «Science Direct» — с учётом года публикации (не более 10 лет), языка публикации (английский/русский), наличия полнотекстовых публикаций и доступа к ним.

Ключевые слова: врождённый иммунный ответ, коронарный кальциноз, кальциноз аортального клапана, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки.

Финансирование. Обзорная статья выполнена в рамках государственного задания по научной теме «Иммунологические и биохимические предикторы кальциноза коронарных артерий, патогенетическое обоснование тяжести его течения и создание инструментов прогнозирования сердечно-сосудистого риска» 1023022000034-7-3.1.3;3.2.4 от 31.05.2024 утверждённая Министерством здравоохранения РФ.

Для цитирования: Шлык И.Ф., Харитонов М.В., Моргунов М.Н., Блинов И.М., Васильева Е.Д., Беседина Д.И. Врождённый иммунный ответ — ключевой игрок в процессе кальциноза коронарных артерий и аортального клапана. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):90-98. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98.

The innate immune response is a key player in the process of coronary artery and aortic valve calcification

I.F. Shlyk, M.V. Kharitonova, M.N. Morgunov, I.M. Blinov, E.D. Vasilyeva, D.Yu. Besedina

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

Corresponding author: Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru

Abstract. The presented literature review allows us to understand and supplement the existing ideas about the pathogenesis of coronary calcification and aortic valve calcification at the stage of formation of these changes. To study in detail the participation of the most studied immunocompetent cells of innate immunity, such as macrophages, dendritic and mast cells, neutrophils, natural killers in calcification of arteries and aortic valve, their functional role in the progression of this process. The review also presents gaps and missing data present in the study of these cell populations, the replenishment of which will contribute to the development of targeted therapy for the calcification process.

The search for literature sources was conducted in the following databases: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, RSCI, Springer, Science Direct — taking into account the year of publication (no more than 10 years), language of publication (English/Russian), availability of full-text publications and access to them.

Keywords: innate immune response, coronary calcification, aortic valve calcification, macrophages, dendritic cells, mast cells.

Financing. The review article was carried out within the framework of the state assignment on the scientific topic “Immunological and biochemical predictors of coronary artery calcification, pathogenetic substantiation of the severity of its course and the creation of tools for predicting cardiovascular risk” 1023022000034-7-3.1.3;3.2.4 dated 05/31/2024 approved by the Ministry healthcare of the Russian Federation.

For citation: Shlyk I.F., Kharitonova M.V., Morgunov M.N., Blinov I.M., Vasilyeva E.D., Besedina D.Yu. The innate immune response is a key player in the process of coronary artery and aortic valve calcification. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):90-98. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98.

Введение

Кальцификация артериального русла, не только коронарного, но и других бассейнов является независимым предиктором высокого и очень высокого риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий [1]. Наличие артериального кальциноза изменяет эластичность сосудистой стенки, что является наиболее опасным при наличии атеросклеротических бляшек, вызывая их повреждение, разрыв и, как следствие, артериальный тромбоз. Более того, наличие кальциноза артерий является мощным фактором, осложняющим проведение интервенционных вмешательств и прямой реваскуляризации миокарда. Если говорить о кальцинозе коронарных артерий, измерение кальциевого индекса (индекс Агатстона) является рекомендованным исследованием с целью оценки поражения коронарных артерий атеросклерозом, распространённости коронарного кальциноза как следствия персистирующего воспаления, особенно у лиц с коморбидной патологией [2]. По изучению коронарного кальциноза накоплено значительное количество данных, высказываются различные теории о его возникновении, где значимая роль отведена иммунному ответу, который в последнее время является важной мишенью для разработки таргетной терапии атеросклероза. Нередко встречается и кальциноз аортального клапана (АК), чаще всего — у лиц старше 65 лет с различными сопутствующими патологиями, где процесс депозиции кальция носит тот же механизм, что и в артериях, с отличием в анатомической локализации и причин его формирования.

Целью настоящего обзора является раскрытие имеющихся данных о роли основных клеточных популяций врождённого иммунного ответа в развитии коронарного кальциноза и кальциноза аортального клапана. Характеристика иммунного ответа представлена с позиций анатомической классификации процесса кальцификации, с точки зрения гистологических ориентиров, длительности процесса и заинтересованности тех или иных иммунокомпетентных клеток.

В представленном обзоре цитируемые научные работы были отобраны с помощью следующих ключевых слов: «коронарный кальциноз», «кальциноз аортального клапана», «макрофаги», «нейтрофилы», «дендритные клетки», «натуральные киллеры», «тучные клетки», «врождённый иммунный ответ», — применяемые в том числе в логической комбинации с целью сужения поиска. Поиск источников литературы проведён в следующих базах данных: «Scopus», «Web of Science», «MedLine», «The Cochrane Library», «РИНЦ», «Springer», «Science Direct» — с учётом года публикации (не более 10 лет), языка публикации (английский/русский), наличия полнотекстовых публикаций и доступа к ним. При первичном поиске найдены 2672 работы, из них отвечали критериям запроса 59 работ. Литература, не индексируемая в медицинских базах данных, рассмотрению не подлежала.

Для детального понимания представленного материала стоит раскрыть гистологическую классификацию кальциноза, представленную следующими видами: а) кальцификация интимального слоя артериальной стенки, которая, по данным различных авторов, развивается в результате старения клеток, окислительного стресса, гиперлипидемии, апоптоза клеток и воспаления. Чаще наблюдается

у пациентов с атеросклерозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа; б) кальцификация меди, то есть среднего слоя артериальной стенки, где факторами риска выступают старение клеток, окислительный и механический стресс, дегградация эластазы, что наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, остеопорозе, синдроме Марфана, дисплазии соединительной ткани (эластической псевдоксантоме); в) кальцификация створок аортального клапана, причинами которой являются старение клеток, гиперлипидемия, механический стресс, воспаление, наблюдающиеся у пациентов с артериальной гипертензией, ревматическим поражением аортального клапана, врождённым двухстворчатым аортальным клапаном; г) кальцификация, при которой поражаются артериолы ввиду наличия гиперфосфатемии, гиперкальциемии, гиперкоагуляции и при гемодиализе. Данные состояния наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью, гипо- и гиперпаратиреозе, дефиците витамина Д, аутоиммунных заболеваниях, метастатическом раке [3]. Как видно из характеристик процесса кальцификации различных структур, будь то артериальная стенка или аортальный клапан, общим является процесс воспаления, который реализуется иммунным ответом. В основе развития коронарного кальциноза лежит интимальная кальцификация, то есть активный процесс, который возникает в результате дисморфического осаждения кальция под действием хондроцитоподобных клеток, а не остеобластоподобных (как при медиальной кальцификации), и воспалительного каскада, активируемого прежде всего макрофагами с гиперпродукцией различных цитокинов. Каскад коронарной кальцификации можно представить следующим образом: апоптоз иммунокомпетентных клеток в атероме и последующее высвобождение апоптотических тел, инициирующие депозицию кристаллов кальция, гибель гладкомышечных клеток (ГМК) и макрофагов, приводящее к высвобождению матриксных везикул, накопление липопротеидов в интимае, способствующее воспалению, фенотипическая модуляция ГМК в хондроцитоподобные клетки приводящая к отложению гидроксиапатита кальция [4]. Эти механизмы способствуют развитию окислительного стресса, воспаления и последующей кальцификации в интимае артерий [5,6].

Врождённый иммунитет является первой линией защиты организма человека, где главными активаторами выступают молекулярные паттерны, связанные с патогенами, — это PAMP (обозначают молекулярные структуры, связанные с патогенами — pathogen associated molecular patterns) и DAMP (молекулярные структуры, связанные с повреждениями, в том числе собственными иммунными клетками, — damage associated molecular patterns). Эти паттерны детектируются паттерн-распознающими рецепторами, в большинстве своём представленными Toll-подобными рецепторами (TLR). Роль этих рецепторов в инициации сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается не одно десятилетие и не вызывает сомнений, поскольку активация TLR реализует и поддерживает воспалительный ответ посредством усиления синтеза различных цитокинов и хемокинов через транслокацию NF-κB в ядро, где вызывает экспрессию провоспалительных генов [7]. Врождённый иммунный ответ реализуется

через клеточно-зависимые механизмы, секретируемые факторы и реализацию адаптивного иммунного ответа [8]. Большинство исследований, изучающих сердечно-сосудистую кальцификацию, сосредоточено на описании клеток врождённого иммунного ответа, их способности высвобождать индукторы кальцификации (внутриклеточные везикулы) и ремоделировать внеклеточный матрикс (ВКМ) [9]. Рассмотрим подробно роль некоторых клеточных популяций врождённого иммунного ответа в развитии кальцификации коронарных артерий и аортального клапана.

Макрофаги

При атеросклерозе макрофаги играют центральную роль, поглощая окисленные липопротеиды низкой плотности, что приводит к образованию пенистых клеток и повышению передачи сигнала через поверхностные рецепторы TLR-4 [10]. Сигнализация TLR приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, способствуя адгезии клеток и усиливая высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП) макрофагами, способствуя повреждению тканей. TLR-4 повышается и концентрируется в области бляшки, наиболее чувствительной к разрыву, тем самым определяя судьбу бляшки (стабильный либо нестабильный фенотип) [11]. Нестабильная бляшка ассоциирована с провоспалительным механизмом, способствующим гибели клеток и истончению фиброзной покрышки [12]. Кальцификация протекает одновременно с воспалением, в связи с чем возникают трудности в дифференцировке специфических эффектов различных подтипов макрофагов. Макрофаги уникальная популяция, они обладают исключительной способностью изменять свои функциональные характеристики в ответ на изменения в микросреде тканей, что позволяет им гибко адаптироваться к таким задачам, как защита и заживление тканей, а не только участие в воспалении, что обозначается как поляризация макрофагов [13].

Фенотип M0 соответствует макрофагам, находящимся в состоянии покоя. После антигенной стимуляции и активации они дифференцируются в большей степени в два основных фенотипа: M1/классически активированные макрофаги или M2/альтернативно активированные макрофаги [14].

Фенотип M1 чаще поляризуются под воздействием цитокинов, вырабатываемых Th1-лимфоцитами, такими как IFN- γ , TNF- α и IL-1, а также воздействием липополисахаридов [15]. Фенотип макрофагов M2 подразделяется в свою очередь на три подтипа — M2a, M2b и M2c. Поляризация M2 индуцируется важнейшими цитокинами, в том числе противовоспалительными, включая IL-4, IL-13, IL-10, IL-33 и TGF- β [14,16]. IL-4 и IL-13, которые являются цитокинами Th2-лимфоцитов, напрямую запускают активацию макрофагов M2, активируя сигнальный путь STAT6 через рецептор IL-4 α (IL-4R α). При этом IL-10, регулирует поляризацию M2, стимулируя STAT3 через рецептор IL-10. Кроме того, фагоцитоз апоптотических клеток вызывает поляризацию M2, характеризующуюся высвобождением противовоспалительных медиаторов вместе с простагландином E2 [16]. В макрофагах M1 в основном происходит гликолиз, подавляющий окисление жирных кислот и увеличивающий их поглощение. Этот

метаболический сдвиг приводит к внутриклеточному накоплению жирных кислот, способствуя образованию пенистых клеток — характерной черте бляшек поздней стадии. Напротив, макрофаги M2 в основном участвуют в метаболизме окислительного фосфорилирования, опосредуя противовоспалительные и восстановительные процессы, обычно наблюдаемые в бляшках ранней стадии [17]. При проведении экспериментальных исследований по воспроизведению ответа макрофагов в микрокальцифицированной среде отмечен фенотипический сдвиг, подобный M2, при гиперфосфатемии. Они имели повышенную способность к поглощению фосфата и усиленный гидролиз аргинина, влияющий на образование кристаллов кальция в бляшке, а также секрецию более высоких уровней аденозинтрифосфата (АТФ) и пирофосфата (PPi), ингибирующих тем самым отложение фосфата кальция [18]. PPi образуется при гидролизе внеклеточного АТФ ферментом эктонуклеотидпирофосфатазой/фосфодиэстеразой 1 (eNPP), образуя продукты гидролиза PPi и аденозинмонофосфат. Таким образом, PPi ингибирует осаждение фосфата кальция, предотвращая образование гидроксиапатита и способствуя его растворению [19]. При инкубации же макрофагов в обогащённой фосфатно-кальциевой среде происходило высвобождение внеклеточных везикул и повышение экспрессии интерлейкина-6 (IL-6) в клетках M1 фенотипа, в клетках M2 фенотипа снижалась индукция экспрессии аргиназы-1, что указывало на поляризацию макрофагов в M1 фенотип в данных условиях [20]. Само по себе повышенное внеклеточное содержание Ca^{2+} может индуцировать активность NLRP3 (криопирин-цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноимённого типа инфламмасом (NLRP3 инфламмасом), вовлечённого в активацию каспазы 1 и 5, приводящего к внутриклеточному процессингу и образованию активных форм IL-1 β и IL-18) [21]. Более того, кристаллы фосфата кальция могут активно поглощаться макрофагами, посредством фагоцитоза вызывать поляризацию макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и также активировать комплекс инфламмасомы NLRP3 с высвобождением IL-1 β [22]. Высвобождение молекулы IL-1 β в ответ на фагоцитоз кристаллов холестерина и активацию NLRP3 приводит к привлечению нейтрофилов и раннему образованию атеросклероза [23]. Однако этот провоспалительный ответ на частицы фосфата кальция можно ингибировать совместной инкубацией с фетuinom A, богатым Gla (GRP — γ -карбоксиглутаминовая кислота), являющейся Ca^{2+} -связывающей аминокислотой, которая необходима для функционирования кальций-связывающих белков и выступает в роли естественного ингибитора кальцификации [24]. Стимуляция макрофагов, полученных из THP-1 наночастицами гидроксиапатита, естественной минеральной формой фосфата кальция, сама по себе может также вызывать экспрессию GRP и матричного белка Gla (MGP), мощного витамин K-зависимого ингибитора сосудистой кальцификации, синтезируемой ГМКС и хондроцитами [25]. Помимо общепризнанных фенотипов M1 и M2, дополнительные фенотипы макрофагов, включая Mox и M(HB), вносят вклад в сложную динамику сосудистой кальцификации. [26]. Переход макрофагов в субпопуляцию Mox,

которая составляет около 30% макрофагов в бляшках, облегчается окисленными фосфолипидами. Макрофаги Мох высвобождают провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и COX-2 (циклооксигеназа 2). Эритроциты и гемоглобин вызывают активацию M(HB), подтипа макрофагов, способного вырабатывать противовоспалительные медиаторы, такие как IL-10, тем самым препятствуя прогрессированию образования бляшек. Примечательно, что макрофаги CD163⁺ M(HB) представляют собой отличительный альтернативный подтип, локализующийся в местах внутрибляшечного кровоизлияния. Эти макрофаги могут активировать путь NF- κ B в ГМКС, оказывая ингибирующее действие на кальцификацию [27]. Чем больше накапливается данных о макрофагах, тем больше возникает противоречивых предположений об их роли в разной степени стабильности атеросклеротических бляшек, а также макро и микрокальцифицированных поражениях. Ранее предполагалось, что нестабильная бляшка с высоким содержанием провоспалительных макрофагов содержит многочисленные макрокальцификаты, однако сейчас ряд авторов показывает большую распространённость макрокальцификации в стабильной бляшке, которая, как правило, более плотная и богата противовоспалительными макрофагами [28]. Микрокальцификация (1–5 мкм) преимущественно наблюдается на ранних стадиях формирования атеросклеротических бляшек, более склонных к разрыву [19]. В настоящее время показано, что механизмы инициации микрокальцификации, вызванной макрофагами, включают их апоптоз, высвобождение внеклеточных везикул и воспалительных медиаторов макрофагами и остеогенную трансдифференцировку ГМКС. В формировании и взаимной трансформации микрокальцификации и макрокальцификации эти механизмы имеют решающее значение. Апоптоз макрофагов выступает в качестве существенного фактора, способствующего кальцификации бляшек, где апоптотические тельца, генерируемые макрофагами, действуют как центры нуклеации для кальцификации [29]. На ранних стадиях атеросклероза апоптоз макрофагов способствует уменьшению площади поражения и ослаблению воспалительных реакций. Однако на более поздних стадиях апоптоз макрофагов переходит во вторичный некроз, усиливая кальцификацию бляшек [30]. Как упоминалось выше, внеклеточные везикулы — это мембранные микрочастицы во внеклеточном матриксе, которые, взаимодействуя с белками матрикса, вызывают поток Ca⁺⁺ и иницируют процесс кальцификации [31]. Накопление и агрегация внеклеточных везикул запускают образование частиц гидроксиапатита кальция, способствуя кальцификации сосудов [32]. Роль внеклеточных везикул в микрокальцификации сосудов находит своё подтверждение у пациентов с сахарным диабетом, где отмечено, что в условиях повышенного уровня глюкозы, происходит поляризация макрофагов M0 в преобладающий фенотип M1 и демонстрирует повышенную экспрессию микро РНК-32 как в самих макрофагах, так и в их внеклеточных везикулах, что способствует повышенному образованию остеогенных клеток из ГМКС [33]. Кроме того, повышенные уровни галектина-3 стимулируют в макрофагах перемещение внеклеточных везикул, полученных из ГМКС, к внутреннему слою

кровеносных сосудов, что приводит к развитию кальцификации [34]. Провоспалительные макрофаги, которые активируются продуктами окисления липидов и кристаллами фосфата кальция, секретируют цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6. Частицы гидроксиапатита при кальцификации стимулируют высвобождение TNF- α из макрофагов, формируя замкнутый круг. Индукция Pro-IL-1 β и его последующая обработка и высвобождение связаны с развитием обширной кальцификации бляшек и изменениями уровней Rac2 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2), иницирующей секрецию провоспалительных цитокинов и фагоцитоз апоптотических клеток [35]. Как член суперсемейства IL-1 провоспалительный цитокин IL-18 наряду с IL-12 участвует в иммунных воспалительных реакциях и способствует кальцификации и фиброзу посредством активации неселективного катионного канала TRPM7 [36]. Путём увеличения уровня TNF- α , макрофаги M1 стимулируют экспрессию карбоангидразы I (CA1) и карбоангидразы 2 (CA2) в ГМКС, тем самым способствуя атеросклеротической кальцификации [37]. Фенотипический переход и процесс кальцификации ГМКС подвержены влиянию воспалительных клеток, как показано в ходе секвенирования отдельных клеток и исследований на животных, через матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) [38]. При этом недостаток хрящевого олигомерного матричного белка, естественного ингибитора кальцификации в ГМКС, приводит к усилению остеогенной трансдифференцировки и в результате усиливает кальцификацию [39]. Не менее важная роль отведена IL-6, выступающему в качестве маркера, влияющего на смертность у пациентов с ИБС, который способствует кальцификации ГМКС, трансформируя их в остеобласты через путь IL-6/STAT3/JMJD2B [40]. Некоторые различия существуют при формировании макрокальцификаций (≥ 50 мкм), когда макрофаги и ГМКС высвобождают внеклеточные везикулы, являющиеся очагами зарождения микрокальцификаций, которые в конечном итоге сливаются в макрокальцификации [41]. В настоящее время существует мало исследований о том, как микрокальцификация переходит в макрокальцификацию, и о влиянии макрокальцификационной среды на макрофаги. Изучение прогрессирования от микрокальцификаций до стабильной макрокальцификации имеет важное клиническое значение из-за нестабильности микрокальцификации и её потенциальной связи с сердечно-сосудистой смертностью. Далее рассмотрим вклад макрофагов в медиальную кальцификацию, встречающуюся в мелких и средних артериях при диабете, хронической почечной недостаточности и старении [42]. При исследовании атеросклеротических бляшек при сахарном диабете отмечено повышение экспрессии макрофагами молекулы CD40⁺ в зонах кальцификации, а также у пациентов с уремией [43]. Интересным является факт о регулирующей роли активации рецепторов витамина D, который способствует переходу прокальциевого фенотипа макрофагов к антикальциевому, позволяя сделать вывод о возможной мишени в лечении кальцификации [44]. Эксперименты, проведённые в контролируемой среде у лиц с уремией, продемонстрировали способность ионов кальция к внутриклеточному взаимодействию в макрофагах с

альдостероном, приводя к реакции кальцификации ГМКС и к стимулированию соседних ГМКС в вовлечение накопления солей кальция и ускорению сосудистой кальцификации [45].

Участие макрофагов в кальцификации сосудистого русла заключается не только в активации различных факторов, но их влияние на эндогенные ингибиторы кальцификации. Известно, что в организме существует несколько эндогенных механизмов, предотвращающих эктопическую кальцификацию. Воспаление, вызванное макрофагами, заставляет несколько типов сосудистых клеток, включая гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и перициты, подвергаться фенотипическим изменениям, приводя к изменению экспрессии факторов, модулирующих кальцификацию [46]. Продуцируемые макрофагами воспалительные цитокины инициируют одновременно потерю ГМКС, экспрессию ингибиторов кальцификации, таких как MGP, остеоопонтин (OPN) и RРi, и приобретение индукторов, таких как остеопротегерин (OPG) [45, 47].

Таким образом, анализ различных источников литературы показал, что не существует целостного понимания многогранной роли макрофагов в кальцификации не только сосудов, но и АК с вовлечением их молекулярного механизма и требует дальнейшего изучения.

Дендритные клетки

Ещё одной клеточной популяцией врождённого иммунного ответа являются дендритные клетки (ДК), которые инициируют антигенспецифический ответ посредством своей антигенпрезентирующей функции клеткам адаптивной иммунной системы. Найденные в областях турбулентного потока как в атеросклеротически пораженных сосудах, так и в кальцинированных клапанах, они подтверждают тот факт, что ДК играют свою роль в сердечно-сосудистой кальцификации. В артериях, пораженных атеросклерозом ДК, находятся в слое интимы в области плеча хрупкой бляшки и ко-локализуются с кластерами Т-клеток, приводя к её дестабилизации и последующей кальцификации. [47]. При активации рецептора CD86⁺ сигнальной молекулы SPPI, экспрессируемого ДК, происходит моделирование функции ДК, что влияет на прогрессирование кальциноза АК посредством увеличения синтеза IFN- γ , который совместно с IL-17 опосредовал миграцию ДК и активацию Т-клеток в АК и изменял соотношение Th17/Treg [48]. Представленные данные о роли ДК являются немногочисленными и требуют дальнейшего уточнения и проведения экспериментальных работ.

Тучные клетки

Тучные клетки (ТК) — участники первой линии защиты от патогенов и источники медиаторов, таких как протеазы и цитокины. Выделяют активированные и покоящиеся ТК. Основной эффекторный механизм ТК опосредован специфическими протеазами, триптазой и химазой, высвобождаемыми при их дегрануляции и приводящие к деградации эластина [44]. Предполагается, что поврежденная сторона створок АК может быть областью миграции ТК из кровообращения в участок воспаления. ТК могут быть вторичным явлением по отношению к

дегенерации и кальцификации створок АК, так как первично эту роль выполняют макрофаги, накапливающиеся в большом количестве внутри стенозированных аортальных клапанов, которые секретируют цитокины, активирующие миофибробласты клапана и запускающие их остеобластическую трансдифференцировку, а также способствуют миграции моноцитов в развивающийся стеноз АК [49]. Существуют доказательства того, что продукция протеазы ТК связана с аортальным стенозом, а повышенное количество ТК — с тяжестью заболевания аортального стеноза, подтверждением чего является обнаружение большого количества дегранулированных ТК в кальцинированном клапане [49]. Наконец, секреция химазы ТК может способствовать превращению ангиотензина I в ангиотензин II, что связано с утолщением створок клапанов у мышей их ремоделирование и кальцификацию. В свою очередь продуцируемый ТК катепсин G вызывает деградацию эластина, а триптаза разрушает эндостатин, то есть антиангиогенную молекулу, в клетках пациентов с АС, приводя к неоваскуляризации, усугубляя стеноз АК [47]. Как активированные, так и покоящиеся тучные клетки способны вызывать перепрограммирование ГМКС и переход к провоспалительному остеохондроцитоподобному фенотипу. В экспериментальной работе было показано, что обе субпопуляции ТК составляют около 8% (3% — покоящиеся, 5% — активированные) всех иммунокомпетентных клеток бляшек. Гистопатологические исследования, проведенные на образцах клеток человека, показали, что активированные ТК присутствуют в нестабильных бляшках, особенно в кальцинированных, в области плеч, подверженных разрывам и связанных с неоваскуляризацией, имеющие признаки кровоизлияния и тромбоза [50]. Причём эта способность ТК реализуется в связи с макрофагами, обнаруживаемыми в большом количестве в атеросклеротических бляшках на разных стадиях атеросклероза. Однако роль ТК в развитии кальциноза не является однозначной, ингибирующее их влияние было показано в экспериментальной работе посредством продукции остеопротегерина, подерживая высокий уровень пиропфосфата. [51].

Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее распространённые лейкоциты в системном кровотоке, которые являются частью врождённого иммунного ответа. Участие нейтрофилов в атеросклерозе обусловлено различными эффекторными механизмами, включающими высвобождение гранул, фагоцитоз и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), индукторами образования которых в сердечно-сосудистой системе являются гемодинамические силы [52]. NET, представленные субъединицами хроматина, запускают процесс свертывания крови, привлекая тромбоциты и приводя к образованию тромба. Посредством активации тромбоцитов нейтрофилы способствуют кальцификации клапанных створок во время высокого напряжения сдвига, вызывая остеогенную дифференцировку в интерстициальных клетках клапана [53]. Кроме того, тромбоциты экспрессируют и высвобождают остеокальцин и TGF- β , усиливая своё участие в минерализации [54]. Компоненты NET — миелопероксидаза (МРО) и нейтрофильная эластаза (NE), — стимулируют

макрофаги, способствуют секреции цитокинов, включая IL-1 β и ROS [55]. Korytek M. et al. подтвердили корреляцию содержания NET в стенозированных клапанах с тяжестью заболевания, что предполагает вклад нейтрофилов в этот патогенный процесс [56]. Роль нейтрофилов в развитии кальцификации артерий является опосредованной (путём привлечения иммунокомпетентных клеток в атеросклеротическую бляшку) и большее значение имеет при её разрыве. Прямые механизмы нейтрофилов, влияющие на кальцификацию артерий, изучены недостаточно.

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (НК) являются цитотоксическими клетками, действующими посредством высвобождения различных цитотоксических молекул, и проявляют иммунорегуляторную функцию. В литературных источниках отмечено, что значительное количество НК-клеток присутствует в атеросклеротических бляшках, однако их отношение к развитию кальцификации как артерий, так и аортального клапана изучено мало [57]. Предполагается, что после активации стрессовыми сигналами НК-клетки высвобождают цитотоксические молекулы, гранзимы

и перфорины или действуют через лиганды рецепторов смерти, такие как FasL и связанный с TNF лиганд, индуцирующие апоптоз иммунокомпетентных клеток [58]. С другой стороны, можно предположить, что косвенная функция NK-клеток заключается в высвобождении цитокинов, таких как IFN- γ , TNF и IL-10, потенциально модулирующих воспалительный ответ в атеросклеротической бляшке и аортальном клапане [59]. Однако необходимы дальнейшие исследования для предоставления доказательств этих гипотез *in vitro* и *in vivo*.

Заключение

Анализируя источники литературы, можно сделать вывод о том, что патогенез кальцификации коронарных артерий и аортального клапана, как основных причин осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, является весьма актуальной. Имеющиеся в настоящий момент данные, характеризующие клеточный компонент врождённого иммунитета как первичного звена, формирующего ответ на повреждение, являются неполными и требуют дальнейшего изучения в разрезе взаимодействия с адаптивным иммунным ответом с целью создания таргетной терапии коронарного и аортального кальциноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Кокков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4005.
Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A., Kokov A.N. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4005. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4005>
2. Zhang L, Yao J, Yao Y, Boström KI. Contributions of the Endothelium to Vascular Calcification. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:620882.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.620882>
3. Jiang H, Li L, Zhang L, Zang G, Sun Z, Wang Z. Role of endothelial cells in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:895005.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.895005>
4. Gambardella J, Wang X, Mone P, Khondkar W, Santulli G. Genetics of adrenergic signaling drives coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2020;310:88-90.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.025>
5. Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Clinical Implications. *Circulation*. 2024;149(3):251-266.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657>
6. Sorini Dini C, Nardi G, Ristalli F, Mattesini A, Hamiti B, Di Mario C. Contemporary Approach to Heavily Calcified Coronary Lesions. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):154-163.
<https://doi.org/10.15420/icr.2019.19.R1>
7. García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, Sánchez Crespo M. Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol*. 2018;9:201.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00201>
8. den Haan JM, Arens R, van Zelm MC. The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt B):103-112.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.011>
9. Bakhshian Nik A, Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular Vesicles As Mediators of Cardiovascular Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:78.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00078>
10. Adamczak DM. The Role of Toll-Like Receptors and Vitamin D in Cardiovascular Diseases-A Review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2252.
<https://doi.org/10.3390/ijms18112252>
11. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(2):175-199.
<https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>
12. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47(4):621-634.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>
13. Yurdagul A Jr. Crosstalk Between Macrophages and Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerotic Plaque Stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(4):372-380.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316233>
14. Li D, Fan C, Li X, Zhao L. The role of macrophage polarization in vascular calcification. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024;710:149863.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149863>
15. Cao J, Zu X, Liu J. The roles of immune cells in atherosclerotic calcification. *Vascular*. 2022;30(5):902-913.
<https://doi.org/10.1177/17085381211032756>
16. Jiao Y, Zhang T, Liu M, Zhou L, Qi M, et al. Exosomal PGE2 from M2 macrophages inhibits neutrophil recruitment and NET formation through lipid mediator class switching in sepsis. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):62.
<https://doi.org/10.1186/s12929-023-00957-9>
17. Shen L, Li H, Chen W, Su Y, Yu J, et al. Integrated application of transcriptome and metabolomics reveals

- potential therapeutic targets for the polarization of atherosclerotic macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(12):166550.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2022.166550>
18. Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;310(10):C788-99.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00370.2015>
 19. Waring OJ, Skenteris NT, Biessen EAL, Donners MMPC. Two-faced Janus: the dual role of macrophages in atherosclerotic calcification. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2768-2777.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvab301>
 20. New SE, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 2013;113(1):72-77.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301036>
 21. Jäger E, Murthy S, Schmidt C, Hahn M, Strobel S, et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):4243.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17749-6>
 22. Miceli G, Basso MG, Pintus C, Pennacchio AR, Cocciola E, et al. Molecular Pathways of Vulnerable Carotid Plaques at Risk of Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4351.
<https://doi.org/10.3390/ijms25084351>
 23. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;122(12):1722-1740.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311362>
 24. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One*. 2013;8(4):e60904.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060904>
 25. Viegas CSB, Costa RM, Santos L, Videira PA, Silva Z, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177829. Erratum in: *PLoS One*. 2018;13(2):e0192875.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177829>
 26. Eshghjoo S, Kim DM, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):756.
<https://doi.org/10.3390/genes13050756>
 27. Sakamoto A, Kawakami R, Mori M, Guo L, Paek KH, et al. CD163+ macrophages restrain vascular calcification, promoting the development of high-risk plaque. *JCI Insight*. 2023;8(5):e154922.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.154922>
 28. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):127-142.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.012>
 29. Neels JG, Gollentz C, Chinetti G. Macrophage death in atherosclerosis: potential role in calcification. *Front Immunol*. 2023;14:1215612.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1215612>
 30. Zhang J, Ma CR, Hua YQ, Li L, Ni JY, et al. Contradictory regulation of macrophages on atherosclerosis based on polarization, death and autophagy. *Life Sci*. 2021;276:118957.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118957>
 31. Wang Z, Zhang L, Sun Z, Shao C, Li Y, et al. Mechanisms of Matrix Vesicles Mediating Calcification Transition in Diabetic Plaque. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):112-117.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.04.022>
 32. He S, Wu C, Xiao J, Li D, Sun Z, Li M. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis. *Scand J Immunol*. 2018;87(4):e12648.
<https://doi.org/10.1111/sji.12648>
 33. Cao J, Chen C, Chen Q, Gao Y, Zhao Z, et al. Extracellular vesicle miR-32 derived from macrophage promotes arterial calcification in mice with type 2 diabetes via inhibiting VSMC autophagy. *J Transl Med*. 2022;20(1):307.
<https://doi.org/10.1186/s12967-022-03502-8>
 34. Sun Z, Li L, Zhang L, Yan J, Shao C, et al. Macrophage galectin-3 enhances intimal translocation of vascular calcification in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1068-H1079.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00690.2019>
 35. Shobeiri N, Bendeck MP. Interleukin-1 β Is a Key Biomarker and Mediator of Inflammatory Vascular Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):179-180.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308724>
 36. Zhang K, Zhang Y, Feng W, Chen R, Chen J, et al. Interleukin-18 Enhances Vascular Calcification and Osteogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells Through TRPM7 Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(10):1933-1943.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309161>
 37. Song X, Song Y, Ma Q, Fang K, Chang X. M1-Type Macrophages Secrete TNF- α to Stimulate Vascular Calcification by Upregulating CA1 and CA2 Expression in VSMCs. *J Inflamm Res*. 2023;16:3019-3032.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S413358>
 38. Liang X, He W, Zhang H, Luo D, Zhang Z, et al. Inflammatory Cells Accelerated Carotid Artery Calcification via MMP9: Evidences From Single-Cell Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:766613.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766613>
 39. Fu Y, Gao C, Liang Y, Wang M, Huang Y, et al. Shift of Macrophage Phenotype Due to Cartilage Oligomeric Matrix Protein Deficiency Drives Atherosclerotic Calcification. *Circ Res*. 2016;119(2):261-276.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308021>
 40. Kurozumi A, Nakano K, Yamagata K, Okada Y, Nakayama S, Tanaka Y. IL-6 and sIL-6R induces STAT3-dependent differentiation of human VSMCs into osteoblast-like cells through JMJD2B-mediated histone demethylation of RUNX2. *Bone*. 2019;124:53-61.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.006>
 41. Montanaro M, Scimeca M, Anemona L, Servadei F, Giacobbi E, et al. The Paradox Effect of Calcification in Carotid Atherosclerosis: Microcalcification is Correlated with Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):395.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010395>
 42. Šteiner I, Stejskal V, Žáček P. Mast cells in calcific aortic stenosis. *Pathol Res Pract*. 2018;214(1):163-168.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.07.016>
 43. Matilla L, Martín-Núñez E, Garaikoetxea M, Navarro A, Vico JA, et al. Characterization of the sex-specific pattern of angiogenesis and lymphangiogenesis in aortic stenosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:971802.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.971802>
 44. Dileepan KN, Raveendran VV, Sharma R, Abraham H, Barua R, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1213320.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1213320>
 45. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanhahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590-600.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010>

46. Jiang W, Zhang Z, Li Y, Chen C, Yang H, et al. The Cell Origin and Role of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis in Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:639740. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639740>
47. Passos LSA, Lupieri A, Becker-Greene D, Aikawa E. Innate and adaptive immunity in cardiovascular calcification. *Atherosclerosis*. 2020;306:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.016>
48. Zhao Y, Huang Z, Gao L, Ma H, Chang R. Osteopontin/SPP1: a potential mediator between immune cells and vascular calcification. *Front Immunol*. 2024;15:1395596. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395596>
49. Šteiner I, Timbilla S, Stejskal V. Calcific aortic valve stenosis - comparison of inflammatory lesions in the left, right, and non-coronary cusp. *Pathol Res Pract*. 2021;227:153636. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153636>
50. Skenteris NT, Hemme E, Delfos L, Karadimou G, Karlöf E, et al. Mast cells participate in smooth muscle cell reprogramming and atherosclerotic plaque calcification. *Vascul Pharmacol*. 2023;150:107167. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107167>
51. Grootaert MOJ, Bennett MR. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovasc Res*. 2021;117(11):2326-2339. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab046>
52. Yu X, Tan J, Diamond SL. Hemodynamic force triggers rapid NETosis within sterile thrombotic occlusions. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):316-329. <https://doi.org/10.1111/jth.13907>
53. Bouchareb R, Boulanger MC, Tastet L, Mkannez G, Nsaibia MJ, et al. Activated platelets promote an osteogenic programme and the progression of calcific aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2019;40(17):1362-1373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy696>
54. Varshney R, Murphy B, Woolington S, Ghafoory S, Chen S, et al. Inactivation of platelet-derived TGF-β1 attenuates aortic stenosis progression in a robust murine model. *Blood Adv*. 2019;3(5):777-788. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025817>
55. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. *Front Immunol*. 2017;8:928. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00928>
56. Kopytek M, Kolasa-Trela R, Ząbczyk M, Undas A, Natorka J. NETosis is associated with the severity of aortic stenosis: Links with inflammation. *Int J Cardiol*. 2019;286:121-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.047>
57. Nour-Eldine W, Joffe J, Zibara K, Esposito B, Giraud A, et al. Genetic Depletion or Hyperresponsiveness of Natural Killer Cells Do Not Affect Atherosclerosis Development. *Circ Res*. 2018;122(1):47-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311743>
58. Poli A, Michel T, Patil N, Zimmer J. Revisiting the Functional Impact of NK Cells. *Trends Immunol*. 2018;39(6):460-472. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.011>
59. Ji B, Liu XB. Coronary artery calcification: concepts and clinical applications. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(5):2848-2855. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002016>

Информация об авторах

Ирина Федоровна Шлык, д.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>; sushkinaif@mail.ru.

Мария Владимировна Харитоновна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>; mari.kharitonova.80@mail.ru.

Максим Николаевич Моргунов, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

Блинов Игорь Михайлович, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>; bim-bim@mail.ru

Елизавета Дмитриевна Васильева, ординатор кафедры лучевой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>; el.stefanova2015@yandex.ru

Дарья Юрьевна Беседина, ассистент кафедры поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>; besedinad@icloud.com

Information about the authors

Irina F. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>; sushkinaif@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>; mari.kharitonova.80@mail.ru.

Maxim N. Morgunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

Igor M. Blinov, Radiologist of the Department of Magnetic Resonance and X-ray Computed Tomography, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ; <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>; bim-bim@mail.ru

Elizaveta D. Vasilyeva, resident of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>; el.stefanova2015@yandex.ru

Daria Yu. Besedina, Assistant, Department of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>; besedinad@icloud.com

Вклад авторов

И.Ф. Шлык — разработка структуры статьи, написание текста рукописи;

М.В. Харитонов, М.Н. Моргунов, И.М. Блинов, Е.Д. Васильева — обзор и анализ публикаций по теме статьи;

Д.Ю. Беседина — подготовка рукописи к подаче в журнал.

Authors' contribution

I.F. Shlyk — development of the structure of the article, writing the text of the manuscript;

M.V. Kharitonova, M.N. Morgunov, I.M. Blinov, E.D. Vasilyeva — review and analysis of publications on the topic of the article;

D.Yu. Besedina — preparing the manuscript for submission to the journal.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.06/2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 07.08.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 17.09.2024

УДК 616.34-089.86

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-99-103>

Структура парастомальных осложнений, предикторы их развития: региональный опыт центра колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы

Ю.С. Воронин², А.Я. Ильканич^{1,2}¹Сургутский государственный университет, Сургут, Российская Федерация²Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Юрий Сергеевич Воронин, ysvoronin2402@gmail.com

Аннотация. Цель: изучение структуры парастомальных осложнений и предикторов их развития у пациентов с искусственным кишечным свищом. **Материалы и методы:** проведён одноцентровой ретроспективный анализ результатов лечения 770 (100,0%) пациентов с коло- и илеостомами, наблюдавшихся в 2019–2023 гг. в Окружном центре колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы. В исследуемой группе 353 (45,8%) женщин и 417 (54,2%) мужчин. Средний возраст составил 62 (55–68) года. Причинами наложения стомы стали злокачественные образования кишечника и органов малого таза (617 пациентов — 80,1%), доброкачественные заболевания брюшной полости и малого таза (153 пациентов — 19,9%). **Результаты:** парастомальные осложнения выявлены у 457 (59,4%) человек. Наиболее распространённым кожным осложнением является мацерация, она отмечена у 111 (24,3%) человек. Наиболее частым осложнением в отдалённом послеоперационном периоде было формирование парастомальной грыжи (142 пациента — 31,1%). Средний возраст лиц с осложнениями стомы составил 63 [56; 69] года ($p = 0,003$). Помимо этого установлено, что статистически значимым фактором риска развития осложнений в анализируемой группе стало наличие петлевой стомы ($p = 0,018$). Шансы развития осложнений в группе пациентов с петлевой стомой были выше в 1,511 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,071–2,131). **Заключение:** парастомальные осложнения развиваются у 59,4% пациентов. Наиболее часто осложнения, связанные с наличием стомы, развиваются у лиц обоих полов старше 63 лет, чаще — у пациентов с петлевой стомой.

Ключевые слова: стома, парастомальные осложнения, реабилитация, профилактика, факторы риска.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Воронин Ю.С., Ильканич А.Я. Структура парастомальных осложнений, предикторы их развития: региональный опыт центра колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):99-103. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-99-103.

The structure of parastomal complications, predictors of their development: regional experience of the Center of Coloproctology of the Surgut District Clinical Hospital

Y.S. Voronin², A.Ya. Ilkanich^{1,2}¹Surgut State University, Surgut, Russia²Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

Corresponding author: Yuriy S. Voronin, ysvoronin2402@gmail.com

Abstract. Objective: to study the structure of parastomal complications and predictors of their development in patients with intestinal stoma. **Materials and methods:** a single-center retrospective analysis of the treatment results of 770 (100.0%) patients with colostomy and ileostomy observed in 2019–2023 in the District Center of Coloproctology of the Surgut District Clinical Hospital was carried out. There were 353 (45.8%) women and 417 (54.2%) men in the study group. The average age was 62 (55–68) years. The causes of the stoma were: malignant tumors of the intestine and pelvic organs in 617 (80.1%) patients, benign diseases of the abdominal cavity and pelvis in 153 (19.9%) patients. **Results:** parastomal complications were detected in 457 (59.4%) people. The most common skin complication is maceration – it was noted in 111 (24.3%) people. The most common complication in the postoperative period was the formation of a parastomal hernia in 142 (31.1%) patients. The average age of people

with stoma complications was 63 [56; 69] years ($p = 0.003$). In addition, it was found that a statistically significant risk factor for complications in the analyzed group was the presence of a loop stoma ($p = 0.018$). The chances of complications in the group of patients with a loop stoma were 1.511 times higher, the odds differences were statistically significant (95% CI: 1,071–2,131). **Conclusions:** parastomal complications develop in 59.4% of patients. The most common complications associated with the presence of a stoma develop in persons of both sexes over the age of 63, more often in patients with a loop stoma.

Keywords: stoma, parastomal complications, rehabilitation, prevention, risk factors.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Voronin Y.S., Ilkanich A.Ya. The structure of parastomal complications, predictors of their development: regional experience of the Center of Coloproctology of the Surgut District Clinical Hospital. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):99-103. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-99-103.

Введение

Научно-технический прогресс позволил медицинской науке, в частности хирургии, достичь высокого уровня развития благодаря внедрению современных методов диагностики заболеваний, а также малоинвазивным методикам операций и различным типам инструментов и сшивающих аппаратов. В связи с увеличением случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта во всём мире отмечается тенденция к росту частоты оперативных вмешательств на тонкой и толстой кишке. Поэтому тенденции на уменьшение количества операций, оканчивающихся формированием временного или постоянного искусственного кишечного свища, нет. Наиболее частыми причинами формирования стомы являются злокачественные образования ободочной и прямой кишки. Значительно реже - осложнения дивертикулярной болезни, воспалительные заболевания кишечника и травмы.

По данным Всемирной организации здравоохранения количество пациентов со стомой во всём мире составляет не менее 100–150 человек на 100 тыс. населения, из них 38,2–50,8% — это лица трудоспособного возраста. Число пациентов со стомой в Российской Федерации оценивается в 100–140 тысяч человек [1]. В Великобритании ежегодно проводится около 20 тысяч операций, оканчивающихся формированием стомы, в США — от 87 до 135 тысяч [2,3]. Последствия операции с формированием временной или постоянной стомы вызывают моральный и физический дискомфорт. Наличие неосложненного кишечного свища является проблемой, а наличие осложнений, связанных со стомой, значительно снижает качество жизни и успешную социальную реабилитацию. В некоторых случаях выполнение реконструктивно-восстановительного вмешательства становится невозможным по ряду причин, таких как возраст, наличие тяжёлой коморбидной патологии, страх повторного оперативного вмешательства. Публикации, посвящённые данной проблеме, свидетельствуют о том, что в 21,3–45,0 % наблюдений временные стомы становятся постоянными [4].

Анализ отечественных и иностранных исследований отмечает различную частоту парастомальных осложнений — от 15,9 до 90,1% случаев [1-10]. К наиболее частым осложнениям относятся парастомальные грыжи, их доля колеблется от 4 до 48%. Ассоциация колоректальных хирургов США приводит данные о формировании парастомальных грыж у 48–78% больных. Вторым по распространённости осложнением является парастомальный дерматит, диагностируемый у 1,8–55,0% пациентов со стомой. Эвагинация и несостоятельность мышечно-кишечного шва

встречаются у 2–26% и 2,3–17% соответственно. Доля других осложнений не превышает 10–15% у пациентов с коло- и илеостомами. Для данной категории больных возникает потребность не только в уходе за стомой, но и в лечении возникших осложнений [5,7,8].

Согласно литературным данным, повторное хирургическое вмешательство для коррекции парастомальных осложнений требуется у 30,1–58,5% пациентов. Это делает проблему лечения парастомальных осложнений актуальной и требующей поисков значимых механизмов и предикторов их развития, эффективных методов консервативной и хирургической коррекции [1–11].

Цель исследования — изучение структуры парастомальных осложнений и предикторов их развития у пациентов с искусственным кишечным свищем.

Материалы и методы

Проведён одноцентровой ретроспективный анализ результатов лечения 770 (100,0%) пациентов с коло- и илеостомами, включённых в регистр кабинета стомированного больного (КСБ) Окружного центра колопроктологии Сургутской окружной клинической больницы за период с 2019–2023 гг. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие кишечного свища на передней брюшной стенке, постоянное проживание на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры в течение проведения исследования. К критериям исключения относились постоянное проживание пациента за пределами округа, а также нежелание пациента участвовать в исследовании.

В анализируемой группе 353 (45,8%) женщин и 417 (54,2%) мужчин. Средний возраст составил 62 [55; 68] года, минимальный возраст пациента составил 27 лет, максимальный — 92 года. Количество стомированных пациентов молодого возраста — 70 (9,1%), средней возрастной группы — 244 (31,7%), лиц пожилого возраста — 389 (50,5%) пациентов. Доля стомированных старше 75 лет составила 64 (8,3%), долгожители — 3 (0,4%) пациента.

По характеру оперативного пособия преобладали плановые операции (528 пациентов — 68,6%), вмешательства по экстренным показаниям выполнены 242 (31,4%) пациентам. В большинстве случаев показаниями к операции служили злокачественные образования кишечника и органов малого таза — у 617 (80,1%) пациентов. Доброкачественные заболевания отмечены в 153 (19,9%) случаях: острые и хронические осложнения дивертикулярной болезни — у 49 (6,4%), травмы и перфорации кишечника

Таблица / Table 1

Основные причины оперативных вмешательств
Main reasons for surgical interventions

Заболевание / Cause	Абс. / Abs.	%
Рак ободочной кишки / Colon cancer	251	40,7
Рак прямой кишки / Rectal cancer	335	54,3
Рак иной локализации (мочевой пузырь, матка, яичники, поджелудочная железа) / Malignancy of other locations	31	5,0
Дивертикулярная болезнь толстой кишки и её осложнения / Diverticular disease and its complications	49	6,4
Воспалительные заболевания кишечника / Inflammatory bowel disease	27	3,5
Травмы и перфорации кишечника / Bowel trauma and perforations	38	4,9
Прочие заболевания / Other pathologies	39	5,1
Всего / In total	770	100,0

Таблица / Table 2

Виды оперативных вмешательств
Types of surgical interventions

Вид вмешательства / Type of surgery	Абс. / Abs.	%
Резекция прямой кишки / Resection of rectum	226	29,4
Резекция сигмовидной кишки / Resection of sigmoid colon	208	27,0
Левосторонняя гемиколэктомия / Left-sided hemicolectomy	38	4,9
Экстирпация прямой кишки / Extirpation of rectum	140	18,2
Наложение петлевой стомы / Loop ostomy	84	10,9
Колпроктоэктомия / Colproctectomy	15	1,9
Другие (в том числе резекции тонкой и толстой кишки) / Other (resections of small intestines and colon included)	59	7,7
Всего / In total	770	100,0

различной этиологии как причина формирования стомы — у 38 (4,9%), воспалительные заболевания кишечника — у 27 (3,5%), гнойно-деструктивные заболевания органов брюшной полости и гепатобилиарной зоны, острые сосудистые нарушения кишечника, а также доброкачественные образования ободочной и прямой кишки — у 39 (5,1%) больных (табл. 1).

Хирургическое лечение, одним из этапов которого стало формирование концевой стомы, выполнено 581 (75,5%) пациенту, петлевая стома сформирована 189 (24,5%) пациентам. Лечебный толстокишечный свищ наложен 637 (82,7%) больным, илеостомы сформированы 133 (17,3%) пациентам.

В анализируемой группе 169 (21,9%) пациентам были выполнены лапароскопически-ассистированные вмешательства, открытые вмешательства — 601 (78,1%) пациенту. При этом у 515 (66,9%) пациентов вмешательства были комбинированными и сопровождалась резекцией соседних органов (табл. 2).

С целью описания эпидемиологии осложнений, связанных с наличием искусственного свища на передней брюшной стенке, использована классификация, предложенная Ассоциацией колопроктологов России. Она основана на мультифакторном подходе и одновременно учитывает этиопатогенетические факторы, локализацию процесса, клинические проявления, а также позволяет определить тактику ведения и лечения пациентов со стомой. Согласно данной классификации, осложнения целесообразно разделять на две группы: осложнения стомы и перистомальные кожные осложнения. К первой группе относятся кровотечения, некроз, экзентризм, несостоятельность кожно-кишечного шва, парастомальные абсцессы или флегмоны, ретракция стомы, эвагинация, парастомальная грыжа, стеноз устья стомы, свищи, гиперплазия слизистой и рецидив опухоли в области стомы. Перистомальные кожные осложнения характеризуются изменениями только кожного покрова, это контактный перистомальный дерматит, аллергический

дерматит, фолликулит, гангренозная пиодермия и гиперкератоз. Специфические, в том числе грибковое или псориатическое, кожные изменения также относятся к перистомальным осложнениям.

В зарубежных публикациях можно встретить и альтернативную классификацию осложнений, связанных с наличием искусственного кишечного свища. Она основана на времени их развития и патогенезе [9,10]. Так, в 2014 г. J. Pittman представил алгоритм образования парастомальных осложнений, выделив в нём 3 группы факторов. На основании этой теории он развил идею классифицировать осложнения, выявленные до 30 дней после операции, как ранние. К ним относятся кровотечение, некроз, несостоятельность кожно-кишечного шва, ретракция, а также абсцесс или флегмона в области стомы. Осложнения, возникшие после 30 дней, принято классифицировать как поздние, в их числе стенозирование устья стомы, её пролапс, развитие парастомальной грыжи, травмы слизистой стомированной кишки с развитием гипергрануляций [11].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты

В анализируемой группе осложнения отмечены у 457 (59,4%) человек. Наличие одного парастомального осложнения — у 310 (67,8%), двух — у 128 (28,0%), трёх — у 17 (3,7%), сочетание 4 осложнений — у 2 (0,4%) больных. Различные перистомальные кожные осложнения отмечены у 160 (35,0%), осложнения стомированной кишки — у 297 (65,0%) пациентов. Наиболее распространённым осложнением является мацерация, она отмечена у 111 (24,3%) человек. Перистомальный кожный дерматит в стадии эритемы диагностирован у 48 (10,5%), фолликулит — у 43 (9,4%) человек. Аллергический дерматит и перистомальный кожный дерматит в фазе язвенных

поражений отмечены у 10 (2,2%) пациентов. Наиболее частым осложнением в отдалённом послеоперационном периоде было формирование парастомальной грыжи — у 142 (31,1%) пациентов. Ретракция, стеноз устья стомы и грануляции слизистой оболочки выявлены у 73 (16,0%), 70 (15,3%) и 63 (13,8%) соответственно. Остальные типы осложнений стомированной кишки встречались реже: эвагинация — у 26 (5,7%), одиночный свищ или множественные парастомальные свищи — у 15 (3,7%), несостоятельность кожно-кишечного шва — у 7 (1,5%), полипы устья стомы — у 6 (1,3%) пациентов со стомой.

При проведении анализа выявлены статистически значимые различия рисков развития осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста ($p = 0,035$), средний возраст лиц с осложнениями стомы составил 63 [56;69] года ($p = 0,003$), а средний возраст в группе без осложнений — 60 [53;66] лет. Ещё одним статистически значимым фактором риска развития осложнений в анализируемой группе является наличие петлевой стомы ($p = 0,018$). Шансы развития осложнений в группе пациентов с петлевой стомой были выше в 1,511 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,071–2,131). По результатам статистического анализа данной группы отмечено, что риски развития осложнений не зависят от пола пациента ($p = 0,309$, 95% ДИ: 0,871–1,550) и порядка оперативного лечения ($p = 0,941$, 95% ДИ: 0,732–1,399).

Обсуждение

Вопреки данным современных публикаций в проведённом нами исследовании анализ наличия осложнений между пациентами со злокачественными образованиями и пациентами с иной незлокачественной патологией не выявил статистически значимых различий ($p = 0,086$), различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,955–1,988). При сопоставлении частоты развития осложнений у пациентов с коло- и илеостомой нам также не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,071$). В группе пациентов с илеостомой шансы развития осложнений были выше в 1,438 раза, но различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,968–2,134).

Заключение

Таким образом, парастомальные осложнения встречаются у 59,4% пациентов. Наиболее распространённым перистомальным кожным осложнением является мацерация. Она отмечена у 111 (24,3%) человек, а наиболее частым осложнением стомированной кишки является формирование парастомальной грыжи. Оно выявлена у 142 (31,1%) пациентов. Установлено, что у пациентов старше 63 лет, то есть у лиц пожилого и старческого возраста, риск развития осложнений выше ($p = 0,003$). Другим выявленным статистически значимым фактором риска развития осложнений является наличие петлевой стомы ($p = 0,018$). В этой группе пациентов шансы развития осложнений выше в 1,511 раза, различия шансов статистически значимы (95% ДИ: 1,071–2,131). Поэтому поиски механизмов развития и факторов риска развития осложнений, связанных с существованием стомы, требуют дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горбунова А.С., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Анискин А.А., Полинровский А.В. и др. Хирургические аспекты формирования кишечных стом в онкологии. Обзор литературы. *Хирургия и онкология*. 2023;13(2):54–59.
Gorbunova A.S., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Aniskin A.A., Polinovsky A.V., et al. Surgical aspects of stoma formation in oncology. Literature review. *Surgery and Oncology*. 2023;13(2):54–59. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-2-54-59>
2. Ferrara F, Parini D, Bondurri A, Veltri M, Barbierato M, et al. Italian guidelines for the surgical management of enteral stomas in adults. *Tech Coloproctol*. 2019;23(11):1037–1056.
<https://doi.org/10.1007/s10151-019-02099-3>
3. Davis BR, Valente MA, Goldberg JE, Lightner AL, Feingold DL, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Ostomy Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(10):1173–1190.
<https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002498>
4. Parini D, Bondurri A, Ferrara F, Rizzo G, Pata F, et al. Surgical management of ostomy complications: a MISSTO-WSES mapping review. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):48.
<https://doi.org/10.1186/s13017-023-00516-5>
5. Babakhanlou R, Larkin K, Hita AG, Stroth J, Yeung SC. Stoma-related complications and emergencies. *Int J Emerg Med*. 2022;15(1):17.
<https://doi.org/10.1186/s12245-022-00421-9>
6. Zwiep TM, Helewa RM, Robertson R, Moloo H, Hill R, et al. Pre-operative stoma site marking for fecal diversions (ileostomy and colostomy): position statement of the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons and Nurses Specialized in Wound, Ostomy and Continence Canada. *Can J Surg*. 2022;65(3):E359–E363.
<https://doi.org/10.1503/cjs.022320>
7. Ayik C, Özden D, Cenan D. Ostomy Complications, Risk Factors, and Applied Nursing Care: A Retrospective, Descriptive Study. *Wound Manag Prev*. 2020;66(9):20–30.
PMID: 32903201.
8. Braumann C, Müller V, Knies M, Aufmesser B, Schwenk W, Koplin G. Complications After Ostomy Surgery: Emergencies and Obese Patients are at Risk-Data from the Berlin Ostomy Study (BOSS). *World J Surg*. 2019;43(3):751–757.
<https://doi.org/10.1007/s00268-018-4846-9>
9. Park JJ, Del Pino A, Orsay CP, Nelson RL, Pearl RK, et al. Stoma complications: the Cook County Hospital experience. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(12):1575–1580.
<https://doi.org/10.1007/BF02236210>
10. Duchesne JC, Wang YZ, Weintraub SL, Boyle M, Hunt JP. Stoma complications: a multivariate analysis. *Am Surg*. 2002;68(11):961–966; discussion 966.
PMID: 12455788.
11. Pittman J, Bakas T, Ellett M, Sloan R, Rawl SM. Psychometric evaluation of the ostomy complication severity index. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(2):147–157.
<https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000008>

Информация об авторах

Андрей Яношевич Ильканич, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней Медицинского института, Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0003-2293-136X>, aikanich@yandex.ru.

Юрий Сергеевич Воронин, к.м.н., врач колопроктолог колопроктологического отделения Сургутской окружной клинической больницы, Сургутский государственный университет, Сургутская окружная клиническая больница, Российская Федерация; <https://orcid.org/0000-0003-1948-5506>, ysvoronin2402@gmail.com.

Вклад авторов

А.Я. Ильканич — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

Ю.С. Воронин — получение и анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Andrey Y. Ilkanich, doctor of medical sciences, professor of department of surgical diseases of Medical institute, Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2293-136X>, aikanich@yandex.ru.

Yuriy S. Voronin, candidate of medical sciences, coloproctologist of coloproctology department of Surgut district clinical hospital, Surgut District Clinical Hospital, Surgut State University, Surgut, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1948-5506>, ysvoronin2402@gmail.com.

Authors' contribution

A.Ya. Ilkanich — research design development, review of publications on the topic of the article;

Y.S. Voronin — obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 13.03.2024

Доработана после рецензирования / Revised: 06.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 14.06.2024

УДК: 616.34-007.43

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-104-112>

Хирургические аспекты лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы

Д.М. Черкасов, М.Ф. Черкасов, В.К. Татьянченко, Ю.М. Старцев, С.Г. Меликова, К.М. Галашокян,
А.В. Скуратов, К.В. Ендоренко

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

Автор, ответственный за переписку: Сабина Гаджиевна Меликова, sarbonka@bk.ru

Аннотация. Цель: улучшение результатов лечения пациентов с осложнёнными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) на основе разработанного индивидуального комплексного подхода. **Материалы и методы:** проведён анализ 204 наблюдений больных с осложнёнными формами ГПОД в возрасте от 17 до 77 лет (44% мужчин, 56,4% женщин). Все 204 пациента страдали гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). У 53 (26%) пациентов с осложнёнными формами ГПОД при хирургическом лечении использованы синтетические имплантаты. У 38 пациентов (18,6%) с ГПОД и метаплазией слизистой оболочки пищевода (СОП), лечебная тактика включала в себя антирефлюксную операцию и проведение аргон-плазменной коагуляции (АПК). **Результаты:** ранние послеоперационные осложнения чаще встречались в группе пациентов, у которых были использованы сетчатые имплантаты. Поздние специфические послеоперационные осложнения в группе пациентов, которым по показаниям были применены синтетические имплантаты, встречались достоверно реже. При оценке качества жизни по данным опросников GERD-HRQL, GSRS субъективные симптомы ГЭРБ резко уменьшаются после операции (через 3 месяца), продолжают снижаться и до 12 месяцев, после чего приобретают постоянный характер. При ГПОД, осложнённых метаплазией СОП, после окончания курсов АПК во всех случаях отмечена полная регрессия измененного эпителия. **Выводы:** хирургическое лечение осложнённых форм грыж пищеводного отверстия диафрагмы с использованием видеоэндоскопических технологий на основе разработанного алгоритма является высокоэффективным, что подтверждается низким числом послеоперационных осложнений и значительным улучшением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, антирефлюксная хирургия, сетчатые имплантаты, аргон-плазменная коагуляция.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К., Старцев Ю.М., Меликова С.Г., Галашокян К.М., Скуратов А.В., Ендоренко К.В. Хирургические аспекты лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):104-112. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-104-112.

Surgical aspects of treatment of hiatal hernia

D.M. Cherkasov, M.F. Cherkasov, V.K. Tat'yanchenko, Y.M. Starcev, S.G. Melikova, K.M. Galashokyan,
A.V. Skuratov, K.V. Endorenko

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

Corresponding author: Sabina G. Melikova, sarbonka@bk.ru

Abstract. Objective: enhancement the outcome of treatment of patients with complicated forms of hiatal hernia (HH) on the base on a devised personal complex approach. **Materials and methods:** the review was carried out of 204 patients with complicated forms of HH at the age of 17 to 77 years (men — 44%, women — 56.4%). All 204 patients suffered from gastroesophageal reflux disease (GERD). In 53 (26%) cases synthetic mesh implants were used during surgical management. In 38 patients (18.6%) with hiatal hernia and metaplasia of the esophageal mucosa (ESM) exposed to complex treatment, which includes antireflux surgical management and argon plasma coagulation (APC). **Results:** early postsurgical complications we met more often in the group of patients the ones we used mesh. Late postsurgical complications in the group of patients where mesh implants were used according to the indications were met less often. When assessing the quality of life according to the questionnaires GERD-HRQL and GSRS, the subjective symptoms of GERD decrease dramatically after surgical treatment (in 3 months), continue to decline up to 12 months, after which they acquire a constant character. In patients with hiatal hernia, which has become complicated by ESM metaplasia, after completing the courses of argonoplasmic coagulation, in all cases, complete regression of the metaplastic epithelium was registered by us. **Conclusions:** surgical management of complicated forms of HH using video laparoscopic technique based on the developed algorithm is highly effective, which is confirmed by the low quantity of postsurgical complications and a major improvement of the quality of life of patients.

Keywords: hiatal hernia, antireflux surgery, mesh implants, argon plasma coagulation.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Cherkasov D.M., Cherkasov M.F., Tat'yanchenko V.K., Starcev Y.M., Melikova S.G., Galashokyan K.M., Skuratov A.V., Endorenko K.V. Surgical aspects of treatment of hiatal hernia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):104-112. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-104-112.

Введение

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — одно из самых часто встречающихся в мире заболеваний, почти всегда осложняющееся гастроэзофагеальным рефлюксом [1]. К менее частым, но более серьёзным осложнениям относятся метаплазия пищевода, эрозии, язвы, стенозы, ущемления, кровотечения. По данным многих исследований, метапластические изменения слизистой оболочки пищевода (СОП) увеличивают риск развития злокачественных опухолей [2].

Хирургическое вмешательство уже давно интегрировано в комплексное лечение пациентов с осложнёнными ГПОД, но большинству хирургов всё ещё необходимо улучшить понимание механизмов развития грыжи и анатомических особенностей организма [1, 3].

До сих пор нет однозначного ответа на вопрос о том, как следует выполнять пластику дефекта диафрагмы при грыже пищеводного отверстия. Также не существует общего мнения о том, следует или нет использовать синтетические имплантаты, и если да, то какие и в каких случаях [3–5].

При диагностировании у пациентов такого осложнения ГПОД, как метаплазия слизистой пищевода, используется комплексный подход, который включает в себя не только антирефлюксную операцию, но и пред- и послеоперационную консервативную терапию, а также эндоскопическое воздействие разными способами на патологически изменённую слизистую оболочку пищевода [6].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с осложнёнными грыжами пищеводного отверстия диафрагмы на основе разработанного индивидуального комплексного подхода и анатомических исследований.

Материалы и методы

Анатомическое исследование. Возрастные и конституциональные особенности биомеханических свойств фасциальных структур, а также кровоснабжение диафрагмы изучены на 40 препаратах от групп людей в возрасте от 19 до 75 лет, умерших от причин, не связанных с заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы.

Нами было выявлено, что, начиная со II зрелого возрастного периода, эластичная ткань фасциальных структур диафрагмальной ножки дегенерирует, что сопровождается рубцовыми изменениями коллагеновых пучков в этих анатомических образованиях. В пожилом возрасте фасциальные структуры диафрагмальных ножек теряют свою прочность и эластичность.

Начиная со II зрелого возраста, особенно у брахиморфных людей, количество жировых волокон, окружающих ПОД, значительно уменьшается. Это один из predisposing факторов для развития диафрагмальной

грыжи. В процессе анатомических исследований со II зрелого возрастного периода также было отмечено выраженное снижение кровообращения мышечных тканей в области ПОД. Анализ диаметра сосудов, кровоснабжающих данные мышечные ткани, показал значительное уменьшение диаметра основных сосудов и их ветвей, кроме того, уменьшается численность ветвей III–IV порядков, у них появляется извитость, что приводит к снижению васкуляризации в тканях диафрагмы. Исследование ёмкости артериального русла показало его снижение в 1,5–2 раза в пожилом возрастном периоде.

Клиническое исследование. В клинике РостГМУ был проведён анализ комплексной терапии 204 пациентов с различными формами осложнений грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Стоит отметить, что большинство пациентов (52,4%) состояло в средней возрастной группе, общий возраст колебался от 17 до 77 лет. На основании наших анатомических исследований все 204 пациента были разделены по типу телосложения.

Согласно классификации Б.В. Петровского и Н.Н. Каншина (1962), грыжи пищеводного отверстия делятся на аксиальные и параэзофагеальные. В нашем исследовании мы чаще сталкивались с пациентами с аксиальными грыжами (156 пациентов (76,5%)). С целью оценки дефекта пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) при лечении данной категории больных мы использовали формулу Granderath, которая позволяет вычислить площадь дефекта ПОД, что являлось одним из важнейших данных, позволяющих в дооперационном периоде определиться с выбором пластики диафрагмальных ножек.

100% пациентов в нашем исследовании страдало гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, кроме того, в процессе обследования нам удалось выявить и другие осложнения, связанные с наличием у больных грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Распределение пациентов по типу телосложения и площади ПОД, а также перечень осложнений ГПОД представлены в таблице 1.

Все пациенты с осложнёнными формами ГПОД получили комплексное лечение, включающее в себя хирургическое вмешательство, выполняемое строго по показаниям и включающее в себя пластику дефекта пищеводного отверстия диафрагмы и наложение антирефлюксной манжеты. Распределение пациентов, согласно показаниям к выполнению оперативного вмешательства, выглядит следующим образом:

- неэффективные курсы медикаментозной терапии (84 человека);
- метаплазия СОП (38 человек, среди них кишечного типа — 27, желудочного типа — 11);
- параэзофагеальная грыжа (45 человек);
- эрозивно-язвенные изменения СОП (29 человек);
- пептическая стриктура пищевода (7 человек);
- ущемлённая параэзофагеальная грыжа (1 человек).

Таблица / Table 1

Основные характеристики пациентов
Basic patient characteristics

Характеристики пациентов <i>Patient characteristics</i>	Количество пациентов (абс, %) <i>Number of patients (abs., %)</i>
I. По типу телосложения / <i>By body type:</i>	
Брахиморфный тип / <i>Brachymorphic type</i>	62 (30,4)
Мезоморфный тип / <i>Mesomorphic type</i>	108 (52,9)
Долихоморфный тип / <i>Dolichomorphic type</i>	34 (16,7)
II. По площади дефекта пищевода отверстия диафрагмы / <i>By the area of the defect of the esophageal opening of the diaphragm:</i>	
1. Аксиальные грыжи / <i>Axial hernias</i>	
Малая / <i>Small</i>	54 (26,5)
Большая / <i>Large</i>	88 (43,1)
Гигантская / <i>Giant</i>	14 (6,9)
2. Параэзофагеальные грыжи / <i>Paraesophageal hernias</i>	
Большая / <i>Large</i>	32 (15,7)
Гигантская / <i>Giant</i>	16 (7,8)
III. По осложнениям ГПОД / <i>By complications of hiatal hernias:</i>	
ГЭРБ / <i>GERD</i>	204 (100)
Эрозивно-язвенные изменения СОП / <i>Erosive and ulcerative changes in the mucous membrane of the esophagus</i>	29 (14,2)
Метаплазия желудочного типа / <i>Gastric type metaplasia</i>	11 (5,4)
Метаплазия кишечного типа / <i>Intestinal type metaplasia</i>	27 (13,2)
Пептическая стриктура пищевода / <i>Peptic stricture of the esophagus</i>	7 (3,4)
Ущемленная параэзофагеальная грыжа / <i>Strangulated paraesophageal hernia</i>	1 (0,5)

Сопутствующая хирургическая патология была выявлена у 31 пациента, данной категории больных были выполнены симультанные оперативные вмешательства. В нашей хирургической практике, как и в проведенном нами исследовании, мы используем сетчатые имплантаты достаточно избирательно, согласно разработанному нами алгоритму, учитывая не только размер дефекта пищевода отверстия диафрагмы, но и возраст пациента и тип телосложения. В связи с этим из 204 пациентов 53 пациентам сетчатые имплантаты были установлены нами на этапе пластики пищевода отверстия диафрагмы, что составило 26% от общего количества больных, подвергшихся комплексному лечению. Так, у 29 пациентов причиной установки сетчатого имплантата явились гигантские параэзофагеальные (13 пациентов) и аксиальные (16 пациентов) грыжи пищевода отверстия диафрагмы. Согласно разработанному алгоритму пластики ПОД, нами были установлены сетчатые имплантаты 24 пациентам с большими грыжами (согласно формуле Granderath) II и пожилого возрастных периодов, имеющих брахиморфный тип телосложения.

При выполнении пластики ножек диафрагмы путём крурорафии мы используем разработанный нами алгоритм, в котором оцениваем размеры грыжевого дефекта, типы телосложения и возраст пациентов. На этом основании при малых размерах дефекта ПОД вне зависимости от телосложения пластика дефекта диафрагмы выполняется исключительно местными тканями. При гигантских размерах грыжевого дефекта крурорафию мы укрепляем имплантатом, у больных с большими грыжами ПОД пластика диафрагмальных ножек выполняется в зависимости от типа телосложения. Так, при долихоморфном типе телосложения диафрагмокрурорафия выполняется нитью «V-лос», а с целью укрепления накладываются одиночные швы, для этого мы используем нить «VICRYL». У пациентов с брахиморфным телосложением диафрагмокрурорафию укрепляем сетчатым имплантатом, расположенным в заднем средостении. Что касается пациентов с мезоморфным типом телосложения, то в данной группе больных в зависимости от морфофункционального состояния диафрагмальных ножек применимы обе вышеописанные методики.

Способ аллопластики заключается в следующем: под визуальным контролем прямоугольный сетчатый имплантат устанавливался в заднее средостение над диафрагмой таким образом, чтобы длинная сторона имплантата находилась на расстоянии не менее 2 см от задней стенки пищевода, а поверхность имплантата перекрывала пищеводное отверстие диафрагмы и диафрагмальные ножки. Эндопротез по углам фиксировали к диафрагме, после чего следовало полное укрытие имплантата путём ушивания ножек диафрагмы так, чтобы крайний шов на ножках накладывался выше имплантата (Патент на изобретение РФ №2611912/01.03.2017 «Способ хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы»).

Во время обследования у 38 пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы было выявлено такое осложнение основного заболевания, как метаплазия СОП, вызванная выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом. У этой группы пациентов помимо метаплазии, также были выявлены тяжёлые формы эзофагита, согласно Лос-Анджелесской классификации, что потребовало проведения медикаментозной терапии на до- и послеоперационных этапах комплексного лечения. При обследовании на дооперационном этапе в данной группе пациентов обязательным исследованием являлась биопсия слизистой оболочки пищевода, с последующим морфологическим исследованием. Так была выявлена дисплазия низкой степени у 9 пациентов в группе больных с метаплазией слизистой оболочки пищевода, что составило 23,7%. У всех

38 пациентов после проведения морфологического исследования биоптата СОП дисплазии высокой степени отмечено не было. Всем пациентам с метаплазией слизистой оболочки пищевода, кроме консервативной терапии в послеоперационном периоде, через 30–45 дней проводились сеансы аргон-плазменной коагуляции.

Разработанный способ аргон-плазменной коагуляции (Патент на изобретение РФ № 2625592/17.07.2017 «Способ эндохирургического лечения пищевода Барретта») основывается на выявлении и измерении максимальной длины циркулярного сегмента метаплазии (МДЦСМ), что позволяет применять данный метод, не опасаясь возникновения характерных для данной манипуляции осложнений.

Схема выполнения аргон-плазменной коагуляции:

- при МДЦСМ $\leq 1,5$ см сначала выполняли АПК двух соседних стенок пищевода, через 30 дней — двух оставшихся стенок;
- при выполнении условия $1,5 \text{ см} < \text{МДЦСМ} \leq 3,0$ см сначала выполняли АПК двух стенок пищевода расположенных через одну, через 30 дней — двух оставшихся стенок;
- при МДЦСМ > 3 см сначала выполняли АПК одной стенки пищевода, через 30 дней выполняли АПК противоположной стенки пищевода, ещё через 30 дней — третьей стенки пищевода, ещё через 30 дней — АПК оставшейся стенки пищевода.

Количество сеансов АПК напрямую зависит от размеров площади поражения метаплазией СОП. Для того,

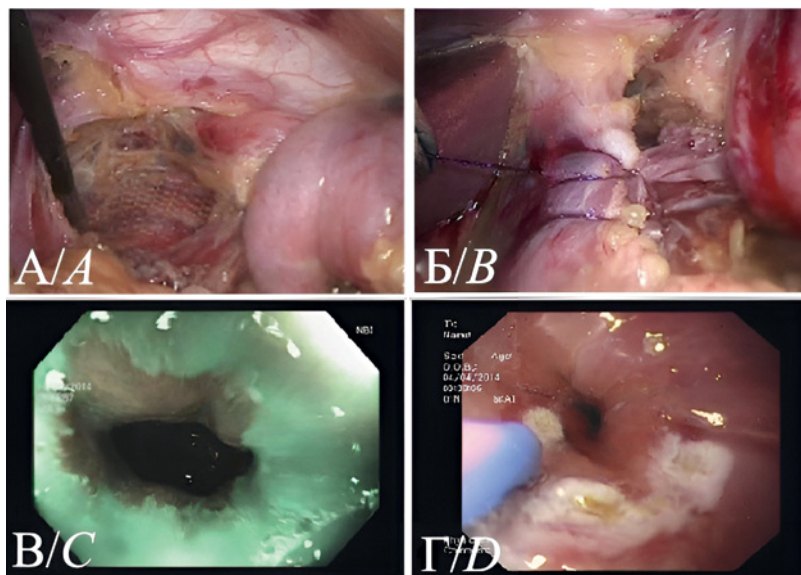


Рисунок 1. Этапы комплексного лечения пациента с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы осложненной метаплазией кишечного типа. А — интраоперационное фото, установка синтетического имплантата в заднее средостение. Б — интраоперационное фото, ушивание диафрагмальных ножек.

В — эндоскопическое исследование в режиме NBI. Участки измененной слизистой оболочки пищевода. Г — эндоскопическое исследование. Выполнение аргон-плазменной коагуляции

Figure 1. Stages of complex treatment of a patient with a hiatal hernia complicated by Barrett's esophagus. A — intraoperative photo, installation of a mesh implant in the posterior mediastinum. B — intraoperative photo, suturing of the diaphragmatic crura. C — endoscopic examination in NBI mode. Areas of metaplasia of the esophageal mucosa. D — endoscopic examination. Performing argon plasma coagulation

чтобы снизить риски возможного формирования стриктуры пищевода, нужно, чтобы площадь поверхности, подвергающейся АПК была не более 4 см².

Сбор данных проводили при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США). Обработку и анализ данных проводили при помощи программ SPSS Statistic (IBM Statistics, США) и Stattech v. 3.1.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты

В клинике РостГМУ проведён тщательный анализ осуществлённого комплексного лечения пациентов с осложнениями ГПОД. В нашем исследовании у 53 пациентов от общего числа больных была выполнена пластика ПОД с использованием синтетического имплантата, установленного в заднем средостении и укрытого диафрагмальными ножками во избежание механического контакта имплантата с полыми органами брюшной полости.

После изучения данных результатов лечения больных, которым пластика пищевода отверстия выполнялась местными тканями, у 32 пациентов (21,2%) были выявлены послеоперационные осложнения, у части которых были диагностированы более одного осложнения, что подробно представлено в таблице 2.

Нам удалось проследить почти за всеми больными данной группы (147 пациентов из 151). При анализе послеоперационных осложнений установлено, что большинство осложнений купировалось уже через месяц после оперативного лечения. Всего лишь у трёх пациентов

оставались диспепсические расстройства, у одного — явления дисфагии.

Что касается пациентов, которым выполнялась пластика ПОД с использованием сетчатого имплантата, то в данной категории проанализированы все 53 пациента. Выявлены 17 пациентов, у которых отмечены ранние послеоперационные осложнения. Характер данных осложнений представлен в таблице 3.

Через месяц после выполненного оперативного вмешательства было зафиксировано незначительное количество жалоб: двое жаловались на диспептические расстройства, двое — на отрыжку, один больной — на проявления дисфагии.

Согласно классификации Clavien-Dindo, все выявленные ранние послеоперационные осложнения соответствовали I степени. Необходимо указать, что данные осложнения чаще отмечались у пациентов, у которых интраоперационно применялись синтетические имплантаты, однако все эти осложнения носили временный эффект, и их удалось купировать медикаментозными средствами, не прибегая к выполнению повторных хирургических вмешательств.

В сроке до 5 лет нам удалось провести анализ результатов у 142 пациентов из 151, у которых не использовались сетчатые имплантаты, что составило 94%, и у всех 53 пациентов с установленным сетчатым имплантатом.

У пациентов с пластикой ножек диафрагмы местными тканями выявлены следующие поздние осложнения: миграция фундопликационной манжетки (n-3), феномен

Таблица / Table 2

Ранние послеоперационные осложнения у пациентов при пластике ПОД местными тканями
Early postoperative complications after plastic using local tissues

Осложнения / Complications	Мужчин / Males (n = 68)	Женщин / Females (n = 83)	Всего / Total (n = 151)
Синдром gas-bloat / Gas-bloat syndrome	8	11	19
Дисфагия / Dysphagia	4	4	8
Икота / Hiccups	1	1	2
Диспептические расстройства / Dyspeptic disorders	5	9	14
Всего / Total	18	25	43

Таблица / Table 3

Ранние послеоперационные осложнения у пациентов при пластике ПОД с сетчатым имплантатом
Early postoperative complications after plastic using a mesh implant

Осложнения / Complications	Мужчин / Males (n = 22)	Женщин / Females (n = 31)	Всего / Total (n = 53)
Синдром gas-bloat / Gas-bloat syndrome	3	5	8
Дисфагия / Dysphagia	1	2	3
Икота / Hiccups	–	1	1
Диспептические расстройства / Dyspeptic disorders	2	3	5
Всего / Total	6	11	17

телескопа (n-2), гиперфункция манжетки (n-2) и гастроэзофагеальный рефлюкс (n-8).

Диагностируемые нами миграция и соскальзывание желудочной манжеты не проявлялись какими-либо клиническими симптомами либо жалобами пациентов, в связи с чем в дополнительном лечении не было необходимости. Другие выявленные осложнения не потребовали проведения повторных хирургических манипуляций и были купированы с помощью применения медикаментозной терапии.

Среди 53 отслеженных нами в течение 5 лет пациентов, у которых использовался сетчатый имплантат в качестве укрепляющего материала, такое осложнение как гастроэзофагеальный рефлюкс был диагностирован только у 2 (3,8%) пациентов. Этим больным была назначена консервативная терапия, которая дала положительный эффект. Проведённые исследования и их анализ наглядно продемонстрировали, что осложнения в позднем

послеоперационном периоде у пациентов, которым при выполнении пластики пищевода отверстия диафрагмы использовался сетчатый материал, выявлялись значительно реже, нежели у группы больных с пластикой местными тканями.

Качество жизни пациентов оценивалось с использованием общепринятых опросников (рис. 2).

Благодаря опросникам нам удалось установить, что по истечении 3-х месяцев после проведённого хирургического лечения проявления рефлюкса снижаются достаточно явно, тенденция к снижению данных проявлений продолжается до года и затем приобретает непрерывный характер.

Проведённый анализ данных опросника GERD-HRQL у больных с укреплением крурорафии синтетическим материалом выявил высокие показатели у этой группы пациентов до оперативного вмешательства и через 3 месяца после его выполнения по сравнению с группой

Оценка качества жизни / <i>Quality of life assessment</i> (через 3, 6 месяцев; 1, 3 года и 5 лет) / <i>(after 3, 6 months; 1, 3 years and 5 years)</i>		
Опросник GERD-HRQL (The Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life) / <i>Questionnaire GERD-HRQL (The Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life)</i>	Опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) / <i>Questionnaire GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)</i> – синдром абдоминальной боли (AP) / <i>abdominal pain syndrome (AP)</i> – рефлюксный синдром (RS) / <i>reflux syndrome (RS)</i> – суммарный балл / <i>total score</i>	Индекс SF-36 / <i>Index SF-36</i> • физическое функционирование (PF) / <i>physical functioning (PF)</i> • ролевое функционирование боли (RP) / <i>role functioning (RP)</i> • шкала боли (P) / <i>pain scale (P)</i> • шкала общего здоровья (GH) / <i>general health scale (GH)</i> • шкала жизнеспособности (VT) / <i>vitality scale (VT)</i> • шкала социального функционирования (SF) / <i>social functioning scale (SF)</i>

Рисунок 2. Применяемые для оценки качества жизни опросники
Figure 2. Questionnaires used to assess quality of life

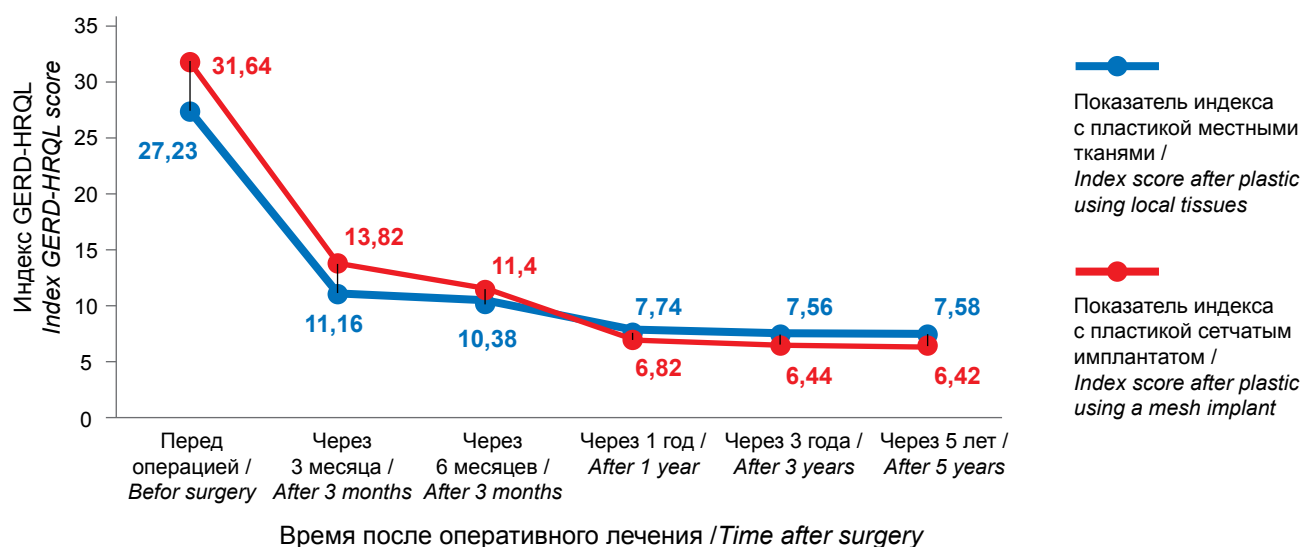


Рисунок 3. Показатели индекса GERD-HRQL
Figure 3. GERD-HRQL index scores

пациентов, пластика которым выполнялась без использования сетчатого материала (рис. 3). Более выраженные жалобы связаны с тем, что изначально пациенты, которым пластика пищевода отверстия диафрагмы дополнялась укреплением синтетическим имплантатом, имели большие размеры грыжевых ворот и отмечали более выраженные клинические проявления своего заболевания.

Во время анализа данных опросника GSRS в обеих группах наблюдения показатель таких шкал, как «абдоминальная боль», «рефлюксный синдром» и шкала суммарного измерения, имеют значительную тенденцию к снижению к 3-му месяцу после оперативного вмешательства. К 6-му месяцу мы также наблюдали снижение данных показателей, а с 12-го месяца значения могут быть сравнимы с соответствующими данными здоровых людей. При анализе шкалы «Рефлюксный синдром» было выявлено наибольшее снижение показателей уже к третьему месяцу. Стоит отметить, что у больных, которым пластика грыжевых ворот дополнялась сетчатым имплантатом, было отмечено более медленное снижения показателей. При изучении шкалы «Диспептический синдром» была отмечена нормализация данных показателей уже к 3-му месяцу, у пациентов с пластикой только местными тканями изученные нами данные не отличались от предоперационных. Показатели данной шкалы несколько повышены у пациентов, которым применяли пластику с использованием синтетических материалов, это связано с диспептическими расстройствами в раннем периоде после оперативного вмешательства, однако было отмечено, что уже к 6-му месяцу послеоперационного периода данные показатели снижаются, а к 12-му месяцу после операции приходят в норму, характерную для здорового человека.

Уровень выраженности болевого синдрома индекса SF-36 значительно снижается к 3-му месяцу, а к 6-му месяцу уже не отличается от нормальных величин. Выраженность боли в послеоперационном периоде у пациентов, пластика которым выполнялась с использованием синтетического имплантата, достоверно выше, чем у больных с пластикой местными тканями. Остальные используемые шкалы индекса SF-36 у больных обеих групп постепенно повышаются к 3-му и 6-му месяцам послеоперационного периода, а к 12-му месяцу становятся такими же, как и у здоровых людей.

За всё продолжительное время наблюдения нами не было отмечено ни одного рецидива заболевания в обеих группах.

У пациентов с ГПОД, у которых в ходе обследования была выявлена метаплазия СОП, выполнение антирефлюксного оперативного вмешательства приводит к выраженному снижению воспалительных проявлений на слизистой оболочке пищевода, что в свою очередь делает возможным проведение коагуляции в благоприятных условиях.

Осложнений во время аргон-плазменной коагуляции отмечено не было.

Пациентам с диагностированной метаплазией СОП было выполнено от 2 до 5 сеансов АПК.

Морфологически подтверждена полная регрессия метаплазии слизистой оболочки пищевода путём замещения его многослойным плоским эпителием при

контрольном исследовании биопсийного материала после окончания всех курсов лечения. В нашем исследовании мы не отметили рецидива метаплазии слизистой оболочки пищевода в течение пяти лет после проведённого комплексного лечения.

Обсуждение

За последние десятилетия лапароскопическое устранение ГПОД постепенно заменило «открытую» операцию, став стандартным подходом к лечению данной патологии [7]. Что касается вопроса эффективности применения сетчатых имплантатов для пластики пищевода отверстия диафрагмы, то он до сих пор остается спорным. По данным Guan L. и соавт., одним из важных элементов для предотвращения анатомического рецидива грыжи является надлежащее закрытие пищевода отверстия диафрагмы и укрепление его сеткой [7]. В другом исследовании авторы хоть и отмечают преимущества аллопластики с точки зрения улучшения качества жизни и снижения риска рецидива грыжи, но в то же время описывают необходимость дальнейших исследований, чтобы определить чёткие показания к использованию сетчатых имплантатов [8].

Проведённый обзор литературы показал, что практически отсутствуют работы, посвящённые анатомическим исследованиям в области пищевода отверстия диафрагмы для обоснования применения синтетических материалов. По результатам наших анатомических исследований установлено, что у пациентов со II зрелого периода с учётом уменьшения кровоснабжения фасциальных и мышечных тканей, в результате чего возникает ишемия зоны пищевода отверстия диафрагмы (особенно у пациентов брахиморфного телосложения), применение исключительно собственных тканей с целью закрытия дефекта ПОД недостаточно анатомически и физиологически слабо обосновано.

Как известно, использование синтетических материалов в брюшной полости может сопровождаться травматизацией органов и риском развития специфических осложнений, таких как аррозия и пролежни пищевода и желудка имплантом (вплоть до перфорации), поэтому установка сетчатого имплантата в заднее средостение над диафрагмальными ножками, последующее их ушивание предотвращают контактирование имплантата с полыми органами брюшной полости и позволяют надёжно укрепить крурорафию [1].

В нашем исследовании осложнения в позднем послеоперационном периоде у пациентов после выполнения пластики пищевода отверстия диафрагмы с использованием сетчатого имплантата отмечались реже, чем у группы больных с пластикой местными тканями, что, на наш взгляд, может быть связано с особенностями отбора пациентов в группы и выбранными топографо-анатомическими предпосылками для установки сетчатых имплантатов, основывающихся на данных анатомических исследований.

Данные о качестве жизни пациентов в послеоперационном периоде, полученные в ходе использования опросников, указывают на улучшение качества жизни пациентов в обеих группах. Сравнительный анализ этих данных с данными, полученными другими авторами, демонстрирует схожие результаты [9].

Восстановление нормальных морфофункциональных взаимоотношений тканей пищевода-желудочного перехода в ходе антирефлюксной операции приводит к снижению частоты рефлюксов, что в свою очередь приводит к стиханию воспалительных изменений на слизистой пищевода. Эндоскопическая эрадикация очагов метаплазии после оперативного вмешательства по устранению ГПОД проводится в более благоприятных условиях, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, что подтверждается и в практике других клиницистов [10].

Заключение

Разработанный алгоритм оперативного лечения даёт возможность подобрать метод пластики ПОД дифференцированно, основываясь на данных о размерах дефекта ПОД, типах телосложения, состоянии и характеристиках фасциальных и мышечных структур зоны ПОД, а также о возрасте пациента.

Новый хирургический метод укрепления крурорафии с использованием сетчатого имплантата, который был

разработан нами, позволяет избежать возможного контакта сетки с полыми органами брюшной полости, что в свою очередь значительно снижает характерные для данной категории больных риски послеоперационных осложнений.

Разработанный дифференцированный способ АПК метапластических участков слизистой пищевода, зависящий от величины МДЦСМ, предоставляет возможность значительно уменьшить количество осложнений, как интра-, так и послеоперационных. Данный способ хорошо переносится больными, и его можно выполнять в амбулаторных условиях.

Выполнение малоинвазивных видеоэндоскопических оперативных вмешательств с опорой на разработанный нами алгоритм дифференцированного подхода к пластике ПОД различными вариантами доказало свою высокую эффективность и позволило значительно улучшить качество жизни и снизить число осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, страдавших осложнёнными формами грыж пищевода отверстия диафрагмы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sovpel I, Ishchenko R, Sedakov I, Sovpel O, Mykhaylichenko V, Parshin D. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of hiatal hernias: literature review. *Archiv Euro-Medica*. 2022;12(1):55-60.
<https://orcid.org/10.35630/2199-885X/2022/12/1.13>
2. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., и др. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндрической метаплазии. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(2):94-101.
Mikhaleva L.M., Voytkovskaya K.S., Fedorov E.D., Birukov A.E., Gracheva N.A., et al. Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):94-101. (In Russ.)
<https://orcid.org/10.18786/2072-0505-2020-48-011>
3. Petric J, Bright T, Liu DS, Wee Yun M, Watson DI. Sutured Versus Mesh-augmented Hiatus Hernia Repair: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2022;275(1):e45-e51.
<https://orcid.org/10.1097/SLA.0000000000004902>
4. Campos V, Palacio DS, Glina F, Tustumi F, Bernardo WM, Sousa AV. Laparoscopic treatment of giant hiatal hernia with or without mesh reinforcement: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;77:97-104.
<https://orcid.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.036>
5. Rausa E, Manfredi R, Kelly ME, Bianco F, Aiolfi A, et al. Prosthetic Reinforcement in Hiatal Hernia Repair, Does Mesh Material Matter? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021;31(10):1118-1123.
<https://orcid.org/10.1089/lap.2020.0752>
6. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, Echavarría J, Saligram S. Barrett's Esophagus: An Updated Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):321.
<https://orcid.org/10.3390/diagnostics13020321>
7. Guan L, Nie Y, Yuan X, Chen J, Yang H. Laparoscopic repair of giant hiatal hernia for elderly patients. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):704.
<https://orcid.org/10.21037/atm-21-1495>
8. Laxague F, Sadava EE, Herbella F, Schlottmann F. When should we use mesh in laparoscopic hiatal hernia repair? A systematic review. *Dis Esophagus*. 2021;34(6):doaa125.
<https://orcid.org/10.1093/dote/doaa125>
9. Chan DL, Tran S, Kanakarathne S, Bruce HM, Thilakanthan C, et al. Long-term outcomes and satisfaction of laparoscopic non-absorbable mesh-reinforced hiatal hernia repair. *Surgery Open Digestive Advance*. 2022;6:100042.
<https://orcid.org/10.1016/j.soda.2022.100042>
10. Mittal SK, Baboli KM, Bremner RM. Reflux Control After Barrett's Esophagus Ablation. *Foregut*. 2021;1(1):78-85.
<https://orcid.org/10.1177/2634516121997233>

Информация об авторах

Черкасов Денис Михайлович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0320-7923>, doctor1012@rambler.ru.

Черкасов Михаил Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>; cherkasovmf@mail.ru.

Татьянченко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии,

Information about the authors

Denis M. Cherkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of surgical diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0320-7923>, doctor1012@rambler.ru.

Mikhail F. Cherkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of surgery No. 4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7587-8406>; cherkasovmf@mail.ru.

Vladimir K. Tat'yanchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department Operative Surgery, Clinical Anatomy and Pathological Anatomy FPK and PPS, Rostov State Medical

клинической анатомии и патологической анатомии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7407-2686>, vladimirtatyanchenko@mail.ru.

Старцев Юрий Михайлович, к.м.н., доцент кафедры хирургии № 4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5769-4598>, starcevvv111@mail.ru.

Меликова Сабина Гаджиевна, врач-хирург, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1966-1664>, sarbonka@bk.ru.

Галашокян Карпет Мелконович, к.м.н., ассистент кафедры хирургии № 4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5577-2436>, ya.carpusha88@yandex.ru.

Скуратов Андрей Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии и эндоскопии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7986-1943>, skuratoff.a@yandex.ru.

Ендоренко Константин Вячеславович, ассистент кафедры нормальной анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6833-9391>; constanrin.log13@gmail.com.

University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7407-2686>, vladimirtatyanchenko@mail.ru.

Yurij M. Starcev, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of surgery No. 4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5769-4598>, starcevvv111@mail.ru.

Sabina G. Melikova, surgeon, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1966-1664>, sarbonka@bk.ru.

Karapet M. Galashokyan, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of surgery No. 4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5577-2436>, ya.carpusha88@yandex.ru.

Andrey V. Skuratov, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of gastroenterology and endoscopy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7986-1943>, skuratoff.a@yandex.ru.

Konstantin V. Endorenko, assistant of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6833-9391>; constanrin.log13@gmail.com.

Вклад авторов

Вклад авторов работы равнозначный.

Authors' contribution

The contribution of the authors is equivalent.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 19.04.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 29.07.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 06.09.2024