

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
для последипломного образования врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal  
for post-graduate education of doctors

[WWW.PMARCHIVE.RU](http://WWW.PMARCHIVE.RU)

[WWW.MFVT.RU](http://WWW.MFVT.RU)

16+

Том 18, №6. 2020



Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2019 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0, 521.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6

## Учредитель:

Медицинский издательский дом  
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,  
ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»



Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



## Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 219 «Д», а/я 142  
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-76869 от 01.10.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

## ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России» Агентства  
«Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14  
Подписано в печать: 25.11.2020  
Дата выхода: 30.11.2020  
Свободная цена

Тираж 3000 экз.

## Главный редактор:

**Мальцев Станислав Викторович** — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

## Ответственный секретарь:

**Мансурова Гюзель Шамильевна** — к.м.н, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Казанского федерального университета (Казань, Россия)

## Редакционная коллегия:

**Р.А. Абдулхаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.А. Визель**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Д.М. Красильников**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Мальцева**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Д. Менделевич**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Н. Ослопов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.А. Поздеева**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**А.О. Поздняк**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Ф.А. Хабилов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

## Редакционный совет:

**А.Ю. Анисимов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**И.Ф. Ахтямов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.А. Балыкова**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)  
**Н.Ф. Берестень**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Н.В. Болотова**, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)  
**Н.А. Бохан**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)  
**А.С. Галявич**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Герасимова**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**П.В. Глыбочко**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Ю.В. Горбунов**, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)  
**С.А. Дворянский**, д.м.н., проф. (Киров, Россия)  
**В.М. Делягин**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**А.В. Жестков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.Н. Красножен**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.Н. Крюков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**С.А. Карпищенко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**Г.П. Котельников**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.И. Купаев**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**И.В. Мадьянов**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**Э.Р. Мулдашев**, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**А.Д. Макацария**, член. корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**И.С. Малков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**М.К. Михайлов**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Ф. Прусаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.И. Сафина**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.В. Скрипченко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**В.М. Тимербулатов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**В.Х. Фазылов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.Ш. Хасанов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.С. Фассахов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Е.Г. Шарабрин**, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)  
**Р.И. Аминов**, с.н.с, д.м.н. (Копенгаген, Дания)  
**Андерс Бредберг**, д.н., (Мальме, Швеция)  
**Кямал Мудафа оглы Гаджиев**, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
**Афави Заид**, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)  
**Г.С. Кожакматова**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Карлос Лифшиц**, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)  
**В.Г. Майданик**, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)  
**Н.А. Мартусевич**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)  
**С.Н. Наврузов**, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)  
**В.А. Насыров**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Г.С. Рачкаускас**, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)  
**Н.Е. Ревенко**, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)  
**И.И. Соломатин**, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2019 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,521.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6

### Founder:

LLC «Praktika»  
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

### Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific editors and publishers — ASEP



### Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfv.ru, www.parchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment and prophylactic establishments by address delivery and a subscription.

All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ №ФС77-76869 01.10.2019 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

### SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»  
of Kniga-Service Agency

Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,  
Russian Federation  
Passed for printing: 25 November 2020  
Date of issue: 30 November 2020  
Free price



Number of copies: 3000

### Editor-in-chief:

**Stanislav V. Maltsev** — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### Editorial secretary:

**Gyuzel Sh. Mansurova** — Ph.D., Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine of Kazan Federal University (Kazan, Russia)

### Editorial Board:

**R.A. Abdulkhakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.A. Vizel'**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**D.M. Krasilnikov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Maltseva**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.D. Mendelevich**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.N. Oslopov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.A. Pozdeeva**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**A.O. Pozdnyak**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**F.A. Khabirov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

### Editorial Council:

**A.Yu. Anisimov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**I.F. Akhtyamov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.A. Balykova**, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)  
**N.F. Beresten'**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**N.V. Bolotova**, MD, Professor (Saratov, Russia)  
**N.A. Bokhan**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)  
**A.S. Galyavich**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Gerasimova**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**P.V. Glybochko**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**Yu.V. Gorbunov**, MD, Professor (Izhevsk, Russia)  
**S.A. Dvoryanskiy**, MD, Professor (Kirov, Russia)  
**V.M. Delyagin**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**A.V. Zhestkov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.N. Krasnozhen**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.N. Kruykov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**S.A. Karpishchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg)  
**G.P. Kotelnikov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.I. Kupayev**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**I.V. Madyanov**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**E.R. Muldashev**, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**A.D. Makatsaria**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**I.S. Malkov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**M.K. Mikhailov**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.F. Prusakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.I. Safina**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.V. Skripchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)  
**V.M. Timerbulatov**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**V.Kh. Fazylov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.Sh. Khasanov**, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.S. Fassakhov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**E.G. Sharabrin**, MD, Professor (Nizhniy Novgorod, Russia)  
**R.I. Aminov**, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)  
**Anders Bredberg**, doctor of medicine (Malmu, Sweden)  
**Kyamal Mudafa ogly Gadzhiev**, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)  
**Afawi Zaid**, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)  
**G.S. Kozhakmatova**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**Carlos Lifschitz**, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)  
**V.G. Maydannik**, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)  
**N.A. Martusevich**, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)  
**S.N. Navruzov**, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)  
**V.A. Nasyrov**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**G.S. Rachkauskas**, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)  
**N.E. Revenko**, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)  
**Igor Solomatin**, MD, Professor (Riga, Latvia)

## «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



## «PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL  
JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION  
OF DOCTORS

### Научно-практический журнал «Практическая медицина» для последипломного образования врачей

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.01 — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 — Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 — Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 — Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 — Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 — Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

### Scientific-practical Journal «Practical Medicine» for post-graduate education of doctors

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialities of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine") Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialities, in the following academic specialities and corresponding branches of science:

- 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 — Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 — Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 — Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 — Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 — Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 — Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 — Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 — Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 — Gastroenterology (medical sciences)

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

#### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

|   |    |
|---|----|
| <b>М.Е. ЖЕЛЕЗОВА, К.Б. БЕКТУР, Р.И. ШАРИПОВА</b><br>Роль материнского микробиома в патогенезе преэклампсии .....  | 8  |
| <b>М.А. КАГАНОВА, Н.В. СПИРИДОНОВА, В.О. КАТЮШИНА</b><br>Особенности микробиоты плаценты при преждевременном излитии околоплодных вод и доношенной беременности.....  | 13 |
| <b>Д.И. ШЕВЕЛЕВА, А.В. РОМАНОВСКАЯ, Н.Ф. ХВОРОСТУХИНА</b><br>Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности.....   | 20 |
| <b>Т.Н. БЕБНЕВА, Г.Б. ДИККЕ</b><br>Прогностическое значение экспрессии белков KI-67 и P16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в оценке течения интраэпителиальных поражений шейки матки .....                              | 24 |
| <b>О.В. ЯКОВЛЕВА, А.Г. ЯЩУК, А.В. МАСЛЕННИКОВ, А.А. ТЮРИНА, Р.Р. ЗАГИДУЛЛИНА</b><br>Эффективность серкляжа для профилактики преждевременных родов в зависимости от используемого шовного материала .....                        | 30 |
| <b>А.М. ЖУМАКАЕВА, Е.И. ЖАППАРОВ, Н.А. ШАНАЗАРОВ, С.В. ЗИНЧЕНКО, Н.К. СЕЙДАЛИН, Г.О. АРИПЖАНОВА, А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ</b><br>Молекулярно-генетический полиморфизм рака молочной железы.....  | 34 |
| <b>Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, Ф.Р. НУХБАЛА, Г.А. СМИРНОВА, Е.В. ВАЛЕЕВА, Г.Х. ГАРИПОВА</b><br>Ассоциация полиморфизма RS2498796 гена AKT1 с риском развития гиперплазии эндометрия у женщин .....  | 39 |
| <b>Р.И. ГАБИДУЛЛИНА, Э.И. ГАЛИМЬЯНОВА, В.И. ЕРЕМКИНА, А.М. ШАРАПОВА</b><br>Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17 $\beta$ -эстрадиол, на сексуальную функцию, депрессию и качество жизни женщин ..... | 43 |

#### ПЕДИАТРИЯ

|   |    |
|---|----|
| <b>С.В. БАЙКО</b><br>Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы .....   | 49 |
| <b>Р.Н. МАМЛЕЕВ, Е.В. ЛУЧКИНА, И.Г. АНДРЕЕВА</b><br>Квазиаллергия на $\beta$ -лактамы антибиотики как предиктор терапевтических неудач при лечении острого среднего отита у детей .....   | 58 |
| <b>О.И. ПИКУЗА, Е.А. САМОРОДНОВА</b><br>Лимфаденопатии в педиатрической практике .....  | 63 |
| <b>Н.Ю. КРУТИКОВА, А.С. ЕФРЕМЕНКОВА</b><br>Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма.....   | 69 |
| <b>Н.В. БОЛОТОВА, Н.Ю. ФИЛИНА, В.К. ПОЛЯКОВ, С.Ю. АЛДАШКИН</b><br>Эндокринная офтальмопатия и методы её диагностики.....  | 73 |
| <b>Е.В. ЛОСКУТОВА, Х.М. ВАХИТОВ</b><br>Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей.....  | 79 |
| <b>Ю.П. ВАСИЛЬЕВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. КЛИМКИН, А.А. ВИЛЬНИЦ, Н.В. МАРЧЕНКО, Б.В. ОСТАПЕНКО</b><br>Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей ..... | 83 |
| <b>Е.В. ВОЛЯНЮК, А.М. ЗАКИРОВА</b><br>Пограничные состояния в периоде адаптации поздних недоношенных детей .....  | 97 |

**Е.Ю. ИСАКОВА, Т. Ю. АТАМАНОВА**

Особенности состояния сосудов у детей с соединительнотканной дисплазией сердца..... 101

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ****И.В. НИКОЛАЕВА, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Г.Х. МУРТАЗИНА, В.А. АНОХИН**Инфекция, вызванная Clostridioides (Clostridium) difficile.  
Обзор актуальных клинических рекомендаций..... 106**С.А. СЕМЕНОВ, Г.Р. ХАСАНОВА**

Факторы риска формирования резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам.....113

**Р.А. ИВАНОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО, Т.В. ВИШНЕВСКАЯ, Л.Н. ИСАНКИНА, Л.А. ПРУДОВА, О.П. ПИРАТОВА, Ю.А. МИНЕНКО, Л.Я. КАЦИЕВА, М.Л. МАЙЗЕЛЬС, М.А. ШАКМАЕВА, Ю.В. СТАРЦЕВА, М.К. ГАЙДУК**

COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты.....119

**И.В. НИКОЛАЕВА, Г.С. ШАЙХИЕВА, Т.В. ГРИГОРЬЕВА, И.Ю. ВАСИЛЬЕВ, Е.С. ГЕРАСИМОВА, Н.С. ЛЕОНТЬЕВА**

Антибиотикорезистентность кишечных штаммов Kl. pneumoniae, выделенных у новорожденных в родильном доме ..... 128

**Е.М. ПОКРОВСКАЯ, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА, Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.Н. КРАСНОЖЕН**

Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоузлоточного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами ..... 133

**В.Х. ФАЗЫЛОВ, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА, Э.Р. МАНАПОВА**

Клинико-лабораторная диагностика HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции ..... 138

**Н.В. ГАЛЕЕВА**

Роль тромбоцитов как одного из маркеров активности инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни..... 143

**А.И. ЛОКОТКОВА, И.А. БУЛЫЧЕВА, О.Г. НОВИКОВА, Э.Х. МАМКЕЕВ, Л.Г. КАРПЕНКО**

Мониторинг аварий с экспозицией крови у медицинских работников Республики Татарстан ..... 150

**Д.Р. АГЛИУЛЛИН, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА, С.Т. АГЛИУЛЛИНА, А.Р. ШАГИВАЛЕЕВА, Т.Н. КОРОЛЕВА, К.Г. ГУСЕВА**

Оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике ..... 155

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ****Р.Н. МАМЛЕЕВ, А.В. СИНЧУГОВ, Р.М. АСАДУЛЛИНА**

Синдром Альпорта и проблема полифармакотерапии в практике ЛОР-врача ..... 159

**Д.И. САДЫКОВА, Д.Р. САБИРОВА, Н.А. СОЛОВЬЁВА, Г.А. КУЛАКОВА, Е.А. КУРМАЕВА, А.А. МАЛОВ, Т.И. КОЧЕТКОВА**

Критический порок сердца (атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой) в педиатрической практике ..... 163

**Е.Ю. ИСАКОВА, Т.Ю. АТАМАНОВА**

Клинический случай инфекционного эндокардита ..... 167

**ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ****Г.С. МАСКОВА**

Прогноз эффективности реабилитационного лечения детей с ожирением в поликлинике ..... 170

**Р.Т. ГАЙФУТДИНОВ**

Церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) и возрастной гипогонадизм у мужчин ..... 176

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ****Л.А. КОЗЛОВ**

История одной фотографии или три встречи с академиком И.П. Павловым ..... 182

**ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

К юбилею профессора А.В. Кузнецовой ..... 185

## CONTENT

### ACTUAL PROBLEMS OF MEDICINE

#### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

|  |    |
|--|----|
| <b>M.E. ZHELEZOVA, B.K. BEKTUR, R.I. SHARIPOVA</b><br>Role of the maternal microbiome in the pathogenesis of preeclampsia.....   | 8  |
| <b>M.A. KAGANOVA, N.V. SPIRIDONOVA, V.O. KATYUSHINA</b><br>Features of the placental microbiota in premature rupture of membrane at full-term pregnancy.....   | 13 |
| <b>D.I. SHEVELEVA, A.V. ROMANOVSKAYA, N.F. KHVOROSTUKHINA</b><br>Features of virus infection COVID-19 during the pregnancy.....  | 20 |
| <b>T.N. BEBNEVA, G.B. DIKKE</b><br>Predictive value of Ki-67 and p16 protein expression in pregnant women infected with HPV<br>for assessing the course of intraepithelial lesions of cervix.....                    | 24 |
| <b>O.V. YAKOVLEVA, A.G. YASHCHUK, A.V. MASLENNIKOV, A.A. TYURINA, R.R. ZAGIDULLINA</b><br>Effectiveness of cerclage for the prevention of premature birth depending on the suture material used.....                 | 30 |
| <b>A.M. ZHUMAKAEVA, E.I. ZHAPPAROV, N.A. SHANAZAROV, S.V. ZINCHENKO, N.K. SEYDALIN,<br/>G.P. ARIPZHANOVA, A.F. KHALIRAKHMANOV</b><br>Molecular-genetic polymorphism of breast cancer.....                            | 34 |
| <b>R.I. GABIDULLINA, F.R. NUHBALA, G.A. SMIRNOVA, E.V. VALEEVA, G.Kh. GARIPOVA</b><br>Association of RS2498796 gene AKT1 polymorphism with the risk of endometrial hyperplasia.....                                  | 39 |
| <b>R.I. GABIDULLINA, E.I. GALIMYANOVA, V.I. EREMKINA, A.M. SHARAPOVA</b><br>Effect of combined oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol on female sexual function,<br>depression and quality of life..... | 43 |

#### PEDIATRICS

|   |     |
|---|-----|
| <b>S.V. BAIKO</b><br>Primary hyperoxaluria: diagnostics, treatment, outcomes.....   | 49  |
| <b>R.N. MAMLEEV, E.V. LUCHKINA, I.G. ANDREEVA</b><br>Quasiallergy to $\beta$ -lactam antibiotics as a predictor of therapeutic failures in the treatment<br>of acute otitis media in children.....                                    | 58  |
| <b>O.I. PIKUSA, E.A. SAMORODNOVA</b><br>Lymphadenopathies in pediatric practice.....  | 63  |
| <b>N.Yu. KRUTIKOVA, A.S. EFREMENKOVA</b><br>Modern concepts of the adipose tissue effect on bone metabolism regulation.....   | 69  |
| <b>N.V. BOLOTOVA, N.Yu. FILINA, V.K. POLYAKOV, S.Yu. ALDASHKIN</b><br>Endocrine orbitopathy and methods of its diagnostics.....   | 73  |
| <b>E.V. LOSKUTOVA, Kh.M. VAKHITOV</b><br>Prospects of measuring stress proteins levels as markers of impaired adaptation in newborns.....   | 79  |
| <b>Yu.P. VASILYEVA, N.V. SKRIPCHENKO, A.V. KLIMKIN, A.A. VILNITS, N.V. MARCHENKO, B.V. OSTAPENKO</b><br>Ultrasound neuroimaging as a technology for screening diagnostics of the central nervous<br>system pathology in children..... | 83  |
| <b>E.V. VOLIANYUK, A.M. ZAKIROVA</b><br>Borderline states in the adaptation period of late-term premature infants.....  | 97  |
| <b>E.Yu. ISAKOVA, T.Yu. ATAMANOVA</b><br>Features of blood vessels in children with connective tissue dysplasia of heart.....   | 101 |



## INFECTIOUS DISEASES

- I.V. NIKOLAEVA, S.V. KHALIULLINA, G.Kh. MURTAZINA, V.A. ANOKHIN**  
Clostridioides (Clostridium) difficile infection. Review of current clinical guidelines ..... 106
- S.A. SEMENOV, G.R. KHASANOVA**  
Risk factors for development of Streptococcus pneumoniae resistance to antibiotics ..... 113
- R.A. IVANOVA, N.V. SKRIPCHENKO, T.V. VISHNEVSKAYA, L.N. ISANKINA, L.A. PRUDOVA, O.P. PIRATOVA, Yu.A. MINENOK, L.Y. KATSIEVA, M.A. MAYZELS, M.A. SHAKMAEVA, Yu.V. STARTSEVA, M.K. GAIDUK**  
COVID-19 in children in a megalopolis: clinical, epidemiological and therapeutic aspects ..... 119
- I.V. NIKOLAEVA, G.S. SHAIKHIEVA, T.V. GRIGORYEVA, I.U. VASILYEV, E.S. GERASIMOVA, N.S. LEONTIEVA**  
Antibiotic resistance of intestinal strains of Kl. pneumoniae in newborns in a maternity hospital ..... 128
- E.M. POKROVSKAYA, S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN, K.R. KHALIULLINA, KH.S. KHAERTINOV, V.N. KRASNOZHEN**  
Optimization of treatment of lymphopharyngeal ring organ hypertrophy in children infected with herpes viruses ..... 133
- V.Kh. FAZYLOV, Zh.G. EREMEEVA, E.R. MANAPOVA**  
Clinical-laboratory diagnostics of HBsAg-negative form of chronic HBV infection ..... 138
- N.V. GALEEVA**  
The role of platelets as one of the markers of the activity of the infectious process in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation of the natural course of the disease ..... 143
- A.I. LOKOTKOVA, I.A. BULYCHEVA, O.G. NOVIKOVA, E.KH. MAMKEEV, L.G. KARPENKO**  
Monitoring of accidents with exposure to blood among medical workers of the Republic of Tatarstan ..... 150
- D.R. AGLIULLIN, Zh.G. EREMEEVA, S.T. AGLIULLINA, A.R. GAYNETDINOVA, T.N. KOROLEVA, K.G. GUSEVA**  
Assessment of the opinion of medical personnel about vaccination ..... 155

## CLINICAL CASE

- R.N. MAMLEEV, A.V. SINCHUGOV, R.M. ASADULLINA**  
Alport syndrome and the polypharmacy problem in the practice of ENT specialists ..... 159
- D.I. SADYKOVA, D.R. SABIROVA, N.A. SOLOVYEVA, G.A. KULAKOVA, E.A. KURMAEVA, A.A. MALOV, T.I. KOCHETKOVA**  
Critical heart disease (atresia of the pulmonary artery with an intact interventricular septum) in pediatric practice ..... 163
- E.Yu. ISAKOVA, T.Yu. ATAMANOVA**  
Clinical case of infective endocarditis ..... 167

## ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS

- G.S. MASKOVA**  
Predicting the effectiveness of rehabilitation treatment for obese children in a polyclinic ..... 170
- R.T. GAIFUTDINOV**  
Cerebral microangiopathy (disease of small blood vessels) and age-related hypogonadism in men ..... 176

## HISTORY OF MEDICINE

- L.A. KOZLOV**  
History of one photo, or three meetings with Academician I.P. Pavlov ..... 182

## JUBILEES

- To the jubilee of Professor A.V. Kuznetsova ..... 185

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 616-056.716

М.Е.ЖЕЛЕЗОВА<sup>1</sup>, К.Б. БЕКТУР<sup>2</sup>, Р.И. ШАРИПОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, г. Казань<sup>2</sup>Медико-санитарная часть Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань

## Роль материнского микробиома в патогенезе преэклампсии

**Контактная информация:**

Железова Мария Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии

Адрес: 420012 г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел.: +7 (843) 236-34-51, e-mail: gelezovam@gmail.com

**Цель исследования** — подготовить систематический обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы, посвященный роли микробиома в патогенезе развития преэклампсии.

**Материал и методы.** Проведен анализ отечественных и зарубежных научных статей, опубликованных за последние 8 лет на платформе PubMed, систематических обзоров Cochrane, MEDLINE, Google Scholar.

**Результаты.** Тяжелым проявлением плацентарной дисфункции, развивающейся в результате нарушения ангиогенного баланса и воспаления, является преэклампсия. Долгое время парадигма «стерильной матки» отвергала возможную роль бактерий в патогенезе преэклампсии и других осложнений беременности. Внедрение новых молекулярно-генетических методов диагностики позволило подтвердить наличие бактериальных сообществ в матке, плаценте и околоплодных водах. Физиологический микробиом поддерживает гравидарный гомеостаз, однако дисбактериоз в различных нишах является потенциальной причиной воспаления и может привести к таким патологическим исходам беременности, как преждевременные роды и преэклампсия.

**Выводы.** Микробиом полости рта, кишечника, влагалища, матки и плаценты может играть роль в патогенезе преэклампсии.

**Ключевые слова:** беременность, плацентарный микробиом, кишечный микробиом, оральная микробиота, преэклампсия, перинатальные исходы.

(Для цитирования: Железова М.Е., Бектур К.Б., Шарипова Р.И. Роль материнского микробиома в патогенезе преэклампсии. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 8-12)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-8-12

M.E. ZHELEZOVA<sup>1</sup>, V.K. BEKTUR<sup>2</sup>, R.I. SHARIPOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Kazan<sup>2</sup>Department of the medico-sanitary unit of the Kazan Federal University, Kazan

## Role of the maternal microbiome in the pathogenesis of preeclampsia

**Contact details:**

Zhelezova M.E. — MD, Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology

Address: 74 Karl Marks St., Russian Federation, Kazan, 420012, tel.: +7 (843) 236-34-51, e-mail: gelezovam@gmail.com

**The purpose** — to conduct a systematic analysis of the modern Russian and foreign publications on the role of microbiome in preeclampsia pathogenesis.

**Material and methods.** Analysis of the modern Russian and foreign publications over the past eight years on the PubMed platform, systematic reviews of Cochrane, MEDLINE, and Google Scholar was conducted.

**Results.** Preeclampsia is a severe manifestation of placental dysfunction resulting from angiogenic imbalance and inflammation. For a long time, the «sterile uterus» paradigm rejected the possible role of bacteria in the pathogenesis of preeclampsia and other complications of pregnancy. The introduction of new molecular genetics diagnostic methods made it possible to confirm the presence of bacterial communities in the uterus, placenta and amniotic fluid. The physiological microbiome maintains gravidar homeostasis, but dysbiosis in various niches is a potential cause of inflammation and can lead to pathological pregnancy outcomes such as preterm labor and preeclampsia.



**Conclusion.** *The microbiome of the oral cavity, intestines, vagina, uterus and placenta may play a certain role in the preeclampsia pathogenesis.*

**Key words:** *pregnancy, placental microbiome, gut microbiome, oral microbiome, preeclampsia, perinatal outcomes.*

**(For citation:** Zhelezova M.E., Bektur B.K., Sharipova R.I. Role of the maternal microbiome in the pathogenesis of preeclampsia. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 8-12)

Гипертонические расстройства, связанные с беременностью, — хроническая гипертензия, гестационная гипертензия и преэклампсия, представляют собой уникальную проблему, поскольку и сама патология, и ее терапевтическое лечение одновременно влияют на мать и плод, иногда ставя их благополучие в противоречие друг с другом.

В настоящее время определение преэклампсии (ПЭ) расширено, и на сегодняшний день преэклампсия определяется как системное сосудистое заболевание, характеризующееся гестационной гипертензией в сочетании с одним или более вновь возникших на 20 неделе беременности или позже нижеследующих состояний: протеинурия, почечная, печеночная недостаточность (повышение уровня трансаминаз > 40 МЕ/л, с болью или без), неврологические осложнения (эклампсия, головная боль, изменения психического состояния), гематологические нарушения (тромбоцитопения < 150 000/мкл) маточно-плацентарная дисфункция (ЗРП, нарушение кровотока в артерии пуповины или мертворождение) [1].

ПЭ поражает приблизительно от 3 до 8% всех беременностей и является причиной смерти около 70 тыс. женщин ежегодно. Порядка 300–500 тыс. новорожденных в год погибают в результате преэклампсии [2].

В настоящее время хорошо известно, что ПЭ — это не только проблема беременности, родов и послеродового периода. Исследования последних лет показали влияние преэклампсии на риск сердечно-сосудистых, почечных заболеваний матери, а также общую продолжительность жизни. Через 7 лет после перенесенной ПЭ у 20% женщин наблюдается гипертония и протеинурия (отражающая повреждения почек). Эта частота составляет лишь 2% в общей популяции. У женщин, перенесших преэклампсию, риск пересадки почки увеличивается в 5 раз. Преэклампсия независимо связана со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, возрастая в 2,14 раза при позднем и в 9,5 раз при раннем (до 34 недель) развитии заболевания [3].

Негативное влияние преэклампсии отражается и на здоровье ребенка. Данные популяционного исследования, проведенного в США, показали высокую степень взаимосвязи ПЭ, расстройств аутистического спектра и других форм задержки развития у детей, при этом тяжесть расстройств оказалась прямо пропорциональна тяжести перенесенной ПЭ [4]. С учетом того, что преэклампсия зачастую становится причиной преждевременных родов, последствия недоноженности оказывают влияние на состояние новорожденных и течение неонатального периода. Отмечается более высокий риск развития респираторных, гематологических нарушений, внутричерепных кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, усугубление тяжести инфекционных заболеваний [5].

Специфическая этиология преэклампсии по-прежнему остается неизвестной, а сочетание ряда известных факторов риска (ожирение, артериальная гипертензия, заболевания почек, первая бере-

менность) способны предсказать развитие заболевания лишь у 30% женщин [6]. Нарушение инвазии трофобласта, ангиогенный дисбаланс, окислительный стресс и воспаление — четыре этапа дисрегуляции, составляющие патофизиологическую основу преэклампсии. Однако причины, которые бы могли объяснить данные нарушения, все еще неизвестны [7].

И хотя роль бактерий в многофакторном пути развития ПЭ является предметом недавних научных исследований, появление новой технологии секвенирования привело к взрыву информации о человеческом микробиоме и его влиянии на течение беременности и родов.

Человеческий микробиом состоит из более чем 100 трлн клеток, что в 10 раз больше количества клеток человека и в совокупности содержит в 27 раз больше генов, чем геном человека [8].

Связь хозяина и микробиома считается взаимовыгодным симбиозом. Исследования показывают, что тело человека обеспечивает жизнедеятельность микробов, в свою очередь микробиом выполняет необходимые функции для хозяина. Одним из ярких примеров этого мутуализма служит микробиом желудочно-кишечного тракта, обеспечивающий защиту человека от кишечных инфекций. И напротив, патологический сдвиг микробиома (дисбиоз) играет роль в формировании многих патологических состояний. В частности, при беременности — это аномальная плацентация, кардио-метаболические осложнения, патологическая прибавка веса [9].

По какому же патогенетическому пути рассматривается связь нарушений микробиома и развитие преэклампсии? Учитывая, что плацента играет ключевую роль в формировании ПЭ, а недавние исследования отвергли теорию «стерильной матки», наиболее вероятным представляется участие плацентарного микробиома в патологической инвазии трофобласта и последующих этапах дисрегуляции. Наличие бактерий в плаценте вызывает повышенное высвобождение таких антиангиогенных факторов, как fms-подобная тирозинкиназа и снижение проангиогенных плацентарного и сосудистого факторов роста. Ангиогенный дисбаланс ведет к эндотелиальной дисфункции и клиническим проявлениям ПЭ [10].

С другой стороны, нельзя отвергать и роль микробиома других биотопов. Многочисленные исследования показывают, что сдвиг физиологического микробиома в различных нишах провоцирует выделение бактериальных эндотоксинов в системный кровоток, активацию системного воспаления и, как следствие, нарушение сосудистой функции органов и систем, специфичных для преэклампсии [11].

Однако и в первом, и во втором сценариях развития событий пока остается неизвестным, является ли преэклампсия результатом воздействия какого-либо определенного микроорганизма или эта патология возникает в результате так называемого «инфекционного бремени», когда каждый бактериальный вид самостоятельно не вызывает патологию

ческих изменений, а общая бактериальная нагрузка активирует воспалительные клетки.

Впервые плацентарный микробиом человека с использованием методики секвенирования был описан в 2014 году К. Aagaard и соавт. Было обследовано более 300 женщин с нормальным и патологическим течением беременности. Оказалось, что здоровый плацентарный микробиом представлен следующими типами *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [12].

Неожиданной стала находка наибольшего сходства микробиома плаценты и полости рта, а не кишечника или влагалища, что было бы ожидаемо, учитывая анатомически близкую локацию. Для механизма колонизации плаценты были предложены различные гипотезы: вертикальная передача из нижних отделов генитального тракта, гематогенное распространение из кишечника и полости рта. Гематогенное распространение из полости рта получило наиболее широкое подтверждение, учитывая доказанную связь заболеваний пародонта и преждевременных родов [13].

Однако дальнейшие исследования показали, что на более низких таксономических уровнях сходство уменьшилось, и дальнейший филогенетический анализ показал, что плацентарный микробиом формируется независимо от микробиома полости рта. Это может быть результатом особых для ткани условий окружающей среды, которые обеспечивают колонизацию специфическими бактериями, относящимися к одинаковому более высокому таксономическому уровню, но имеющие различия на уровне семейства, порядка или класса бактерий [13].

В исследовании М. Collado и соавт. (2016) анализировался бактериальный состав амниотической жидкости и плаценты в парах мать-плод при несложненной беременности. Obligатная кишечная флора, представленная *Enterobacter*, *Escherichia / Shigella*, оказалась наиболее распространенной как в плаценте, так и околоплодных водах. Было найдено сходство между микробными популяциями кишечника матери, молозива и мекония. В дальнейшем учеными была выдвинута гипотеза о том, что кишечные микробы матери могут избирательно транспортироваться в плаценту, амниотическую жидкость, молочную железу, способствуя тем самым первичной колонизации кишечника плода в утробе матери [14]. Наличие лактобактерий, обнаруживаемых в плаценте, подтверждает возможность вертикальной транслокации микробов из влагалища.

Таким образом, можно предположить, что «сборка» нормального плацентарного микробиома осуществляется путем переноса бактерий из различных участков материнского биотопа, при этом особые условия окружающей среды формируют и собственный плацентарный микробиом, роль которого в поддержании гравидарного гомеостаза еще предстоит расшифровать. Однако уже сейчас становится понятным, что дисбиотические сдвиги в микробиоме как напрямую, так и опосредованно, через плаценту, влияют на развитие осложнений беременности.

В 2014 г. японские ученые провели исследование, направленное на выявление, идентификацию, количественную оценку и сравнение бактерий в плаценте женщин с ПЭ и нормотензивных беременных. Забор образцов у 55 беременных с преэклампсией и 55 пациенток группы контроля проводился во время кесарева сечения. Полный микробиом был выявлен с помощью молекулярно-генетического анализа. Оказалось, что в 12,7% на-

блюдений микробиом плаценты состоял из *Bacillus cereus*, *Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia* (бактерии, обычно связанные с желудочно-кишечной инфекцией), *Klebsiella pneumoniae* и *Anoxybacillus* (обе ассоциируются с инфекциями дыхательных путей) и *Variovorax*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Dialister* (все связаны с периодонтитом) [15]. Вероятно, совокупность бактерий-патогенов в плаценте провоцирует усиление системного воспалительного ответа, дисфункцию эндотелия и развитие преэклампсии.

В 2019 г. были опубликованы результаты первого исследования, в котором изучался состав кишечной микробиоты у женщин с ПЭ. Были проанализированы образцы кала во время беременности, через 1 и 6 недель после родов. Результаты показали ряд интересных особенностей. Были выделены 13 ПЭ-ассоциированные бактериальных видов. Центральная роль в патологическом микробиоме кишечника при ПЭ принадлежит *Blautia* и *Ruminococcus 2*. Представители *Blautia* — грамположительные анаэробные бактерии, продуцирующие ацетат, этанол, водород. Избыточная колонизация *Blautia* ассоциируется с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, а во время беременности — с чрезмерной прибавкой массы тела. Аналогично *Ruminococcus 2* связан с СД 2 типа. Кроме того, *Ruminococcus 2* положительно коррелирует с уровнем лептина, хорошо известного гормона жировой ткани, играющего непосредственную роль в патогенезе ПЭ. Еще одной неожиданной находкой оказалась прямая связь *Ruminococcus 2* с повышенным САД/ДАД при поступлении и уровнем трансмаиназ в крови беременных женщин. Вероятно, дисбактериоз кишечника с преобладанием вида *Ruminococcus 2* напрямую связан с развитием преэклампсии через его влияние на артериальное давление или функцию печени.

К триггерам преэклампсии отнесены еще два наиболее обильно представленных в исследуемых образцах бактериальных вида — *Bilophila* и *Fusobacterium*. Бактерии являются мощными стимуляторами таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, TNFα, еще раз убедительно доказывая связь воспаления и преэклампсии [6, 16].

И напротив, ряд бактерий, включая *Faecalibacterium*, *Methanobrevibacter* и *Akkermansia*, были истощены у пациентов с ПЭ. *Faecalibacterium* — наиболее распространенный комменсал среди кишечных бактерий, отвечает за продукцию короткоцепочечных жирных кислот, защищает кишечник и ассоциируется с низкой частотой ожирения, диабета и воспаления у человека. *Akkermansia muciniphila* продуцирует муцин, который снижает проницаемость стенки кишечника, тем самым блокируя проникновение бактериальных эндотоксинов в лимфатическую систему с последующим гематогенным распространением [17]. И хотя авторы были достаточно осторожны в своих выводах, статистический ROC-анализ предсказал вероятность развития ПЭ на основании относительного обилия 13 антенатально измененных бактериальных видов (AUC = 0,91 ДИ 0,86–0,97).

Учитывая, что периодонтальные очаги — это персистирующие инфекционные очаги, а роль воспаления, как одного из патогенетических механизмов развития ПЭ, не вызывает сомнения, поиск связи заболеваний полости рта и преэклампсии является закономерным. Гистологический анализ показал наличие схожих признаков поражения сосудистой стенки при преэклампсии и атеросклерозе. Результаты последних исследований доказали влияние инфекции на развитие атеросклероза,

а оральные патогенные микробы были найдены в атеросклеротических бляшках. В исследовании S. Barak (2007) были взяты образцы 16 плацент беременных с преэклампсией и 14 образцов от здоровых беременных. Исследователи сосредоточились на выделении из плаценты только специфических перипатогенных бактерий *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum ssp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*. Оказалось, что у каждой второй женщины с ПЭ в плаценте были обнаружены один или несколько перипатогенных возбудителей, тогда как в группе здоровых беременных положительными оказались только два образца. Также было отмечено, что во всех образцах основной группы суммарная бактериальная нагрузка была достоверно выше, чем в группе контроля. Сделаны выводы, что данные возбудители, распространяясь гематогенным путем, играют роль в формировании атероза плацентарных сосудов [18]. Данные этого исследования согласуются с выводами другой работы. Бактериальное обсеменение плаценты патогенными микроорганизмами ассоциировалось с гипертензией при беременности [19]. Интересно, что и в первом, и во втором исследованиях было обнаружено, что наличие перипатогенных бактерий в плаценте не во всех случаях ассоциируется с заболеваниями пародонта. Это открытие показало, что патогенные бактерии в полости рта проявляют свое агрессивное воздействие только при достижении ими степени вирулентности до необходимого уровня, тогда как не своей нише, по-видимому, достаточно лишь их наличия для проявления негативного воздействия.

Однако стоит отметить, что в ряде исследований не нашлось подтверждения связи заболеваний пародонта и ПЭ. Таким образом, в настоящее время остается неясным, являются ли заболевания пародонта релевантным фактором в отношении развития преэклампсии [10]. Нельзя обойти вниманием еще одну нишу, имеющую важнейшее стратегическое значение в наступлении и течении беременности. Речь идет о микробиоме матки, ведь именно состояние плацентарного ложа определяет успешность имплантации, а значит, и высокую вероятность благополучного исхода беременности. Кроме того, в настоящее время обсуждается и роль маточного микробиома в формировании бактериального сообщества плаценты. До настоящего времени имеющиеся данные 16SpPHK о микробиоме матки являются достаточно противоречивыми. Основная трудность заключается в том, что образцы с низкой бактериальной массой (эндометрий, плацента) являются чувствительными к загрязнению и, как следствие, неправильной интерпретации полученных результатов. Например, при 16SpPHK секвенировании *Lactobacillus* во влагалищном образце обнаруживается в количестве 1010–1020 копий/на образец, в цервикальном канале — 108–1010 копий/на образец, тогда как в эндометрии количество копий составляет лишь 102–103 копий/на образец. Но тем не менее ученые единогласны в своем заключении, что даже если бактериальная масса невелика, полученные результаты не могут рассматриваться как артефакт или контаминация из окружающей среды [20].

Многочисленные обзоры последних лет сосредоточены на поиске связей между комменсальной колонизацией матки, фертильностью, патологией беременности. Не так давно несколько исследований были сосредоточены на определении микробиома

матки, и в каждом исследовании наличие определенных бактериальных видов было подтверждено. В 2016 г. J. Franasiak и соавт. охарактеризовали микробиом эндометрия 33 женщин. Материал был взят с кончика катетера во время переноса эмбриона при ЭКО. Как в группе с прервавшейся, так и у пациенток, беременность которых успешно пролонгировала, были идентифицированы *Lactobacillus* и *Flavobacterium* как два наиболее распространенных бактериальных сообщества. Стоит отметить, что причина бесплодия у всех пациенток, входивших в исследование, была не установлена, в связи с чем авторы сделали вывод о невозможности охарактеризовать данные виды как специфичные для здоровой, фертильной микрофлоры [21]. В противовес этому исследованию N. Morento (2016) нашел связь между преобладанием лактобациллярной флоры в эндометрии и частотой наступления беременности. Частота успешной имплантации была снижена (23,1 против 60,7%), так же как и более чем в 4 раза снизилась частота наступления беременности (13,3 и 58,8% соответственно) у женщин с нелактобациллярным доминирующим фенотипом в эндометрии [22]. Ряд других ученых не подтверждает доминирование лактобактерий в здоровом эндометрии, в этих исследованиях микробиом матки представлен преимущественно *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Comamonadaceae* [23].

В отличие от трансцервикального забора материала M. Walther-Antonio и соавт. (2016) проводили анализ образцов эндометрия, маточных труб, яичников, удаленных при гистерэктомии. Данные сравнивались с результатами предоперационных влагалищных и цервикальных мазков и соскобов. Доминирующими видами микробиома эндометрия в данном исследовании были *Shigella* и *Barnesiella*. При доброкачественных заболеваниях матки преобладали *Staphylococcus*, *Blautia* и *Parabacteroides*. С раком матки оказались связаны *Bacteroides* и *Faecalibacterium* [24].

Для хронического эндометрита основная бактериальная масса представлена преимущественно *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* и патогенами, связанными с инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как *U.urealyticum*, *Chl. Trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [23].

Таким образом, до настоящего времени «ядро» физиологического маточного микробиома остается неизвестным. Однако уроки, полученные при изучении микробиома кишечника, позволяют экстраполировать ряд данных и на матку. Речь идет о влиянии микробиома на местный иммунный ответ, а также необходимость комменсальной колонизации для достижения здорового иммунного статуса человека. Бактерии-комменсалы специализируются на использовании питательных веществ своей ниши, истощая их, в результате существование бактерий-патогенов становится попросту невозможным. Например, *E. coli* конкурирует в потреблении аминокислот, сахара и других нутриентов с патогенной энтерогеморрагической *E. coli*. Колонизация другого комменсала *Clostridium scindens*, вырабатывая вторичную желчную кислоту, оказывает защитное действие от инфекции вызываемой патогенной *Clostridium difficile* [25].

Еще одним вкладом комменсалов является непрерывная стимуляция Toll-подобных рецепторов, первого иммунного барьера, встающего на защиту от атаки патогенов. В эксперименте на мышах и людях было показано, что назначения антибактериальной



терапии снижало богатство микробиома кишечника, делая его уязвимым для антибиотикорезистентных бактерий-патогенов из-за снижения экспрессии антимикробных защитных механизмов [20].

В 2008 г. R. Spurbeck and C. Arvidson в эксперименте *in vitro* на модели эндометриальных эпителиальных клеток продемонстрировали подавление адгезии *Neisseria gonorrhoeae* при наличии *Lactobacillus*. В матке комменсальные бактерии могут способствовать улучшению рецептивности эндометрия [26]. Известно, что *Bacteroides*, составляющие 30% от общей эндометриальной бактериальной массы у 90% женщин, активно влияют на созревание и функционирование эпителиальных клеток в кишечнике. Роль бактериодов в васкуляризации кишечника заключается в стимуляции клеток Панета, секретирующих антимикробные соединения. *B. thetaiotaomicron* индуцирует экспрессию генов белков, участвующих во всасывании питательных веществ и ангиогенезе [20]. Ученые предполагают, что микробиом матки обладает аналогичными функциями. Каждую вторую фазу цикла рецептивность эндометрия изменяется, готовясь к наступлению беременности, и адекватная васкуляризация в этот момент играет ключевую роль в полноценной инвазии трофобласта. Другим фактором, влияющим на ремоделирование спиральных артерий, является местный иммунный ответ, формируемый под влиянием бактериальной флоры эндометрия [27]. Исходя из имеющихся данных, нельзя исключить роль нарушений микробного гомеостаза эндометрия как одну из причин неудачной или неполноценной инвазии трофобласта с последующим развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Таким образом, накопленные к настоящему времени знания не исключают роль микробов в патогенезе развития преэклампсии. Безусловно, требуются дальнейшие исследования и в случае ясного понимания влияния дисбактериоза на формировании ПЭ, его коррекция выглядит довольно многообещающей в профилактике развития данного осложнения беременности. Уже сейчас опубликован ряд исследований, которые показали достоверное снижение частоты преэклампсии у женщин, потребляющих пищу, богатую пробиотиками. Современные методы терапии, такие как введение про- и пребиотиков, трансплатация микробиоты, приобретают все большую популярность и, несомненно, будут иметь высокую клиническую значимость в профилактике заболеваний и осложнений беременности.

#### Железова М.Е.

<https://orcid.org/0000-0002-2006-0110>

#### Шарипова Р.И.

<https://orcid.org/0000-0002-9119-559X>

#### Бектур К.Б.

<https://orcid.org/0000-0003-2242-216X>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пун Л.К., Шеннан А., Хайетт Дж.А. и др. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке) / под ред. З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. — 2019. — Т.7, № 4. — С. 32–60.
2. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В. и др. Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии —

мировой опыт // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 5. — С. 5–9.

3. Céline Méhats, Francisco Miralles et Daniel Vaiman. Nouveaux regards sur la prééclampsie. New perspectives on preeclampsia // Med Sci (Paris). — 2017, Dec. — Vol. 3 (12). — P. 1079–1088.

4. Walker C.K., Krakowiak P., Baker A. et al. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay // JAMA Pediatr. — 2015. — Vol. 169 (2). — P. 154–162.

5. Тимофеева Л.А., Караваева А.Л., Зубков В.В. и др. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога // Акушерство и гинекология. — 2019. — № 4. — С. 73–78.

6. Li-Juan Lv, Sheng-Hui Li, Shao-Chun Li et al. Early-Onset Preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum postpartum women // Front Cell Infect Microbiol. — 2019. — Vol. 9. — 224 p.

7. Douglas B. Kell, Louise C. Kenny. A dormant microbial component in the development of preeclampsia // Front Med (Lausanne). — 2016. — Vol. 3. — P. 60.

8. Anne L. Dunlop, Jennifer G. Mulle, Erin P. Ferranti. The maternal microbiome and pregnancy outcomes that impact infant health: a review // Adv Neonatal Care. — 2015. — Vol. 15 (6). — P. 377–385.

9. Beckers K. Sones. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia // J.L American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. — 2019.

10. Ahmadian E., Rahbar Saadat Y., Hosseiniyan Khatibi S.M. et al. Pre-Eclampsia: Microbiota possibly playing a role // Pharmacol Res. — 2020. — Vol. 155. — P. 104692.

11. Dunn A.B., Hanson L., VandeVusse L. et al. Through the microbial looking glass: Premature labor, Preeclampsia and Gestational Diabetes: a scoping review // J Perinat Neonat Nurs. — 2019. — Vol. 33 (1). — P. 35–51.

12. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // Sci Transl Med. — 2014. — Vol. 6 (237). — P. 237ra65.

13. Gomez-arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women // Sci Rep. — 2017. — Vol. 7 (1). — P. 2860.

14. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E. et al. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome // Microbiome. — 2017. — Vol. 5 (1). — P. 48.

15. Amarasekara R., Jayasekara R.W., Senanayake H. et al. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia // J Obstet Gynaecol Res. — 2015. — Vol. 41 (5). — P. 662–669.

16. Park S.R., Kim D.J., Han S.H. et al. Diverse Toll-like receptors mediate cytokine production by *Fusobacterium nucleatum* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in macrophages // Infect Immun. — 2014. — Vol. 85 (5). — P. 1914–1920.

17. Ganesh B.P., Klopffleisch R., Loh G. et al. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella* Typhimurium-infected gnotobiotic mice // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (9). — P. e74963.

18. Barak S., Oettinger-Barak O., Machtei E.E. et al. Evidence of peripathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia // J Periodontol. — 2007. — Vol. 78 (4). — P. 670–676.

19. Swati P., Ambika Devi K., Thomas B. et al. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy // Arch Gynecol Obstet. — 2012. — Vol. 285 (3). — P. 613–619.

20. Benner M., Ferwerda G., Joosten I. et al. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium // Hum Reprod Update. — 2018. — Vol. 24 (4). — P. 393–415.

21. Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R. et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16 S ribosomal subunit // J Assist Reprod Genet. — 2016. — Vol. 33. — P. 129–136.

22. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure // Am J Obstet Gynecol. — 2016. — Vol. 215. — P. 684–703.

23. Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J. et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? // Biomolecules. — 2020. — Vol. 10 (4). — P. 593.

24. Walther-Antonio M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer // Genome Med. — 2016. — Vol. 8. — P. 122.

25. Buffie C.G., Pamer E.G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens // Nat Rev Immunol. — 2013. — Vol. 13. — P. 790–801.

26. Spurbeck R.R., Arvidson C.G. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* epithelial cell interactions by vaginal *Lactobacillus* species // Infect Immun. — 2008. — Vol.76 (7). — P. 3124–3130.

27. Moffett A., Hiby S.E., Sharkey A.M. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2015. — Vol. 70. — P. 20140071.



УДК 618.2:618.414.8

**М.А. КАГАНОВА, Н.В. СПИРИДОНОВА, В.О. КАТЮШИНА**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

## Особенности микробиоты плаценты при преждевременном излитии околоплодных вод и доношенной беременности

**Контактная информация:****Каганова Мария Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО**Адрес:** 443100, г. Самара, ул. Полевая, д. 80, **тел.:** +7-846-207-19-68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

**Цель исследования** — изучить микробный пейзаж плаценты при доношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) в сравнении с целым плодным пузырем.

**Материал и методы.** На базе ГБУЗ ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова у 43 беременных на сроке 37–41 неделя, из которых 24 с ПРПО — основная группа и 19 пациенток группы контроля с неповрежденными плодными оболочками, во время elective кесарева сечения проводился забор ткани плаценты на ПЦР-ПВ следующих микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrihia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium*.

**Результаты.** При физиологически протекающей доношенной беременности на плаценте выявлено присутствие общей бактериальной массы 103,1–104,5 Гз/образце. Стерильные плаценты встречались как в контрольной (21,1%), так и в основной группах (41,6%). В образцах плаценты нами выявлено преобладание лабораторной общей бактериальной массы (ОБМ) над рассчитанной, то есть в анализах присутствовала ДНК микроорганизмов, неидентифицируемая стандартной панелью — «неидентифицируемые» микроорганизмы (в основной группе — 25,0% и в контрольной — 52,6%). При целом плодном пузыре на тканях плаценты определяются представители *Enterobacteriaceae* spp. (102,6 Гз/образце). При ПРПО микрофлора плаценты постепенно замещается влагалищной, появляются облигатная и факультативная микрофлора вагинального биотопа. Присутствие *Lactobacillus* spp. в тканях плаценты характерно только для пациенток с ПРПО.

**Выводы.** При физиологически протекающей доношенной беременности возможно выявление методом ПЦР-ПВ небольшого количества бактериальной массы, представленной из входящих в панель представителями *Enterobacteriaceae* spp., при ПРПО на образцах плаценты выявляется также *Lactobacillus* spp и анаэробная вагинальная флора.

**Ключевые слова:** преждевременное излитие околоплодных вод, фемофлор, плацента, полимеразная цепная реакция, микробиота.

(Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Катюшина В.О. Особенности микробиоты плаценты при преждевременном излитии околоплодных вод и доношенной беременности. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 13-19)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-13-19

**M.A. KAGANOVA, N.V. SPIRIDONOVA, V.O. KATYUSHINA**

Samara State Medical University, Samara

## Features of the placental microbiota in premature rupture of membrane at full-term pregnancy

**Contact details:****Kaganova M.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 80 Polevaya St., Russian Federation, Samara, 443100, **tel.:** +7-846-207-19-68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

**The purpose** — to study the microbial placental landscape at premature rupture of membrane (PROMt) in comparison with intact membranes at full-term pregnancy.

**Material and methods.** At the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, 43 pregnant women at 37–41 weeks of gestation (24 persons with PROMt in the main group and 19 patients in the control group with intact membranes) placental tissue were taken during elective cesarean section for RT-PCR of the following microorganisms: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerellavaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp.,

*Sneathia spp. / Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp., Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp., Lachnobacterium spp. / Clostridium spp., Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma (urealyticum + parvum), Candida spp., Mycoplasma genitalium.*

**Results.** *The presence of a total bacterial mass of 103.1–104.5 Ge/sample was revealed at the placenta of full-term pregnancy. Sterile placentas were found both in the control (21,1%) and in the main groups (41,6%). In the placenta samples, we observed the predominance of the laboratory total bacterial mass (TBM) over the calculated one, i.e. they contained DNA of microorganisms that was not identified by the standard panel — the «unidentifiable» microorganisms (in the main group — 25,0% and in the control group — 52,6%). Enterobacteriaceae spp. (102,6 Ge/sample) were detected on the placental tissues of the patients with intact membrane. The placental microflora is gradually replaced by the vaginal one, obligate and facultative microflora of the vaginal biotope appeared. The presence of Lactobacillus spp. in placental tissues is characteristic only for patients with PROMt.*

**Conclusion.** *A small amount of bacterial mass can be detected by RT-PCR at the physiologically full-term pregnancy, represented by Enterobacteriaceae spp. Lactobacillus spp. and anaerobic vaginal flora are also detected on placental samples at full-term pregnancy with PROMt.*

**Key words:** *premature rupture of membrane, femoflor, placenta, polymerase chain reaction, microbiota.*

**(For citation:** Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Katyushina V.O. Features of the placental microbiota in premature rupture of membrane at full-term pregnancy. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 13-19)

В современном акушерстве вопрос существования плацентарной микробиоты и ее регулирующего влияния на беременность по-прежнему является спорным. Если в прошлом столетии считалось, что плацента, плодные оболочки и околоплодные воды в норме должны быть стерильными [1, 2], то уже в начале 2000-х гг. стали появляться работы, свидетельствующие в пользу существования уникального плацентарного микробиома [3, 4]. Было обнаружено, что плацентарные микробы могут быть имплантированы в плаценту через урогенитально-плацентарный, желудочно-кишечно-плацентарный и орально-плацентарный пути [5–8]. Анализ полости матки при гистерэктомию также продемонстрировал ее нестерильность [9]. Микробиота плаценты и околоплодных вод может играть как положительную роль, подготавливая иммунную систему плода к внеутробному существованию, так и отрицательную, так как многие микроорганизмы ассоциированы с абортми, хориоамнионитом, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и мертворождением [10–13]. Основными факторами, влияющими на микробиологию плаценты, являются: ожирение, гестационный сахарный диабет, пробиотики и антибиотики во время беременности [12, 14, 15]. Научному миру еще предстоит разобраться в особенностях микробиоты фетоплацентарного комплекса и ее влиянии на развитие осложнений гестации, материнскую и перинатальную заболеваемость.

**Цель исследования** — изучить микробный пейзаж плаценты при доношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) в сравнении с целым плодным пузырем.

#### **Материал и методы**

Исследование выполнено на базе родильных отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Самара, в которое были включены 43 беременных на сроке беременности 37–41 неделя. В основную группу вошли 24 пациентки с ПРПО и 19 пациенток составили группу контроля с интактными плодными оболочками. Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения. В группе контроля операция выполнена в плановом порядке (показаниями являлись: неправильное положение и предлежание плода, наличие рубца на матке после предыдущей операции кесарева сечения, бесплодие в

сочетании с отягощенным акушерским анамнезом, возраст), в группе с ПРПО показания были те же, но операции выполнены в срочном порядке не позднее 6 ч с момента излития околоплодных вод, при условии отсутствия родовой деятельности и неподготовленных родовых путей.

#### **Критерии исключения**

1. Критериями исключениями из исследования являлись: беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012, по соматической патологии (сахарный диабет, гестационный диабет), особенностям плацентации.

2. Наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, в том числе наличие кольпита.

3. Антибактериальная терапия в течение беременности.

Всем пациенткам было выполнено исследование образца плаценты методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (набор Фемофлор-16) и применения детектирующего амплификатора ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология» (РУ ФСР 2009/04663, патент № 2362808 от 13.02.08). Забор образца плаценты проводился в стерильных условиях во время операции кесарева сечения, плацента извлекалась, и в пределах операционного поля проводился забор образца. По середине расстояния от места прикрепления пуповины до наиболее отдаленной точки края плаценты с помощью конхотома с диаметром рабочей поверхности 9,4 мм отсекался стандартный образец ткани плаценты с захватом участка из глубины плаценты (с предварительным отсечением амниона, хорионической пластинки и децидуальной ткани с материнской стороны), который затем помещался в пробирку 1,5 мл «эппендорф» с транспортной средой (физиологический раствор или «Проба-Рапид» производства ООО «НПО ДНК-Технология»). Методика Фемофлор-16, которая первоначально разработана для оценки микробиоты влагалища, нами была использована с целью оценки микробного состава плаценты, так как с помощью данной технологии возможен анализ биоты различных биотопов [16–19]. Методика Фемофлор-16 включает в себя определение следующих микро-



организмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobiumvaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium*.

При анализе оценивалось качество взятия материала (КВМ), которое во всех случаях было адекватным (более 104 ГЭ/образец). Выполнялось определение общей бактериальной массы (ОБМ), так называемой лабораторной ОБМ (ОБМл), содержания *Lactobacillus spp.* и остальных вышеперечисленных видов, входящих в данную панель. Количественная оценка выявленных микроорганизмов приводилась как в абсолютных числах — количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выраженное в ГЭ/мл и представленное в виде десятичного логарифма — lg, так и в относительных показателях — в процентах, полученных в результате отношения абсолютного количества выявленного микроорганизма к ОБМ лабораторной. Расчетная ОБМ (ОБМр) получалась из суммы абсолютного количества выявленных микроорганизмов в образце.

Со всех плацент интраоперационно также производился забор мазка на бактериологическое исследование в пробирки, для культивирования на стандартных средах для аэробов и анаэробов.

#### Статистический анализ

Обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0, SPSS 13. Абсолютное количество микроорганизмов представлено в виде среднего десятичных логарифмов, сравнение абсолютного количества в группах выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни. Частота выявления микроорганизмов дана в процентах, распределение микроорганизмов относительно лабораторной ОБМ в относительных процентах. Количественные показатели с нормальным распределением представлены средним арифметическим (M) со стандартным отклонением (SD), при отклонении распределения от нормального данные представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q1; Q3)). Сравнение количественных признаков при нормальном распределении проводилось с помощью критерия Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности, с применением критерия хи-квадрат либо двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрасту (32,2 (5,4) лет и 31,0 (5,3) лет,  $T = 0,73$ ;  $p = 0,465$ ), паритету родов (число первородящих в основной группе — 12 беременных (50,0%), в контрольной — 7 беременных (36,8%),  $p = 0,291$ ) и беременностей (2,29 (1,21) и 2,47 (1,71);  $T = -0,443$ ;  $p = 0,792$ ). Средний срок гестации в основной группе был ниже 38,2 (0,92) недель, чем в контрольной группе — 39,3 (0,65) недель ( $T = -4,74$ ;  $p = 0,000$ ). Результаты анализа ПЦР-РВ образцов плаценты представлены в табл. 1.

Все образцы имели хорошее качество взятия материала (КВМ): основная группа  $10^{5,58}$  ГЭ/образце

( $10^{4,85}$ ;  $10^{5,45}$ ) и контрольная —  $10^{5,58}$  ГЭ/образце ( $10^{4,85}$ ;  $10^{5,45}$ ).

ОБМ лабораторная (ОБМл) в обеих группах была выше, чем ОБМ расчетная. Частота выявления ОБМл в основной группе составила 14 беременных (58%), а в контрольной группе — 15 случаев (79%) ( $p = 0,152$ ), частота положительной ОБМр была ниже в обеих группах: 8 случаев (33%) и 5 случаев (26%) соответственно ( $p = 0,437$ ). Частота стерильных плацент (ОБМл и ОБМр не определяется) в основной группе выявлена у 10 пациенток (41,67%), в контрольной группе — у 4 (21,1%;  $p = 0,134$ ). Наибольшую частоту составляли так называемые «неидентифицируемые» виды: 6 случаев (25,0%) в основной группе и 10 (52,6%) в контрольной группе ( $p = 0,061$ ). Под «неидентифицируемыми» видами мы понимали ситуации, когда лабораторно ОБМ определялась (ОБМл) — то есть наличие ДНК некой микробной массы присутствовало, а все перечисленные в панели микроорганизмы не идентифицировались (рис. 1).

В основной группе ОБМл и ОБМр были сопоставимы с таковыми показателями в контрольной группе. При целом плодном пузыре из идентифицируемых микроорганизмов были выявлены представители *Enterobacteriaceae spp.* в 5 случаях (26%) в низком титре —  $10^{2,58}$  ГЭ/образец (минимум —  $10^{2,1}$ ; максимум —  $10^{3,2}$ ), другие виды микроорганизмов не определялись. В основной группе разнообразие видов микроорганизмов было значимо больше: на первом месте по частоте выявления также наблюдались *Enterobacteriaceae spp.* — 4 случая (17%), однако их относительное и абсолютное содержание было ниже (2,29 (0,15)% и  $10^{2,35}$  ГЭ/образец), чем количество *Lactobacillus spp.* (22,38 (0,42)% и  $10^{3,34}$  ГЭ/образец). В единичных случаях в основной группе были выявлены *Eubacterium spp.* (4%), *Atopobium vaginae* (4%), *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (4%).

Со всех 43 плацент брался мазок на бактериологическое исследование, однако роста микроорганизмов в посевах не было (независимо от полученной ОБМ при ПЦР-РВ анализе).

#### Обсуждение

Появление современных методов исследования, таких как амплификация генов и секвенирование ДНК, позволило совершить прорыв в исследовании метагеномики, которая может идентифицировать геном хозяина с обитающими микроорганизмами в определенной эко-нише. С внедрением новых методов вопрос о существовании микробиоты плаценты и понятие о том, что есть его норма и патология при беременности, заиграли новыми гранями.

За последние 5 лет интерес к этой теме возрос в несколько раз. Более современные исследования с применением культуральных и метагеномных методик демонстрируют наличие микроорганизмов в полости матки и плаценте при физиологически протекающей беременности [5, 8, 13, 20].

В ряде других исследований указывается, что существование плацентарной микробиоты весьма сомнительно, так как бактериальная колонизация имеет низкую биомассу и, следовательно, может являться просто результатом загрязнения [21–23].

Большинство микроорганизмов, населяющих человеческий организм, не растут *in vitro* и поэтому исследование микробиома стало доступным только при использовании высокотехнологичных методов: секвенировании генома, ПЦР-диагностика. Проект

**Таблица 1. Относительное и абсолютное количество микроорганизмов плаценты при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ**

**Table 1. Relative and absolute amount of microorganisms under full-term pregnancy detected with the RT-PCR method**

| Параметры и микроорганизмы                                    | Основная группа (n = 24) |                       | Группа контроля (n = 19) |                       | p1     | p2    |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------|-------|
|   | M (SD), %                | Абс. (lg, Me (Q1-Q3)) | M(SD), %                 | Абс. (lg, Me (Q1-Q3)) |        |       |
| КВМ   | –                        | 5,58 (4,85; 5,45)     | –                        | 6,00 (4,9; 6,1)       |        | 0,202 |
| ОБМ лабораторная  | 100                      | 3,99 (0; 3,40)        | 100                      | 4,01 (3,1; 4,5)       |        | 0,309 |
| ОБМ расчетная   | 25,70 (0,11)             | 3,40 (0; 3)           | 3,71 (0,19)              | 2,58 (0; 3,1)         | 0,361  | 0,841 |
| Lactobacillus spp.  | 22,38 (0,42)             | 3,34 (0; 4,7)         | 0                        | –                     | 0,215  | 0,215 |
| Enterobacteriaceae spp.                                       | 2,29 (0,15)              | 2,35 (0; 3,2)         | 3,71 (0,19)              | 2,58 (0; 3,1)         | 0,524  | 0,418 |
| Streptococcus spp.  | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Staphylococcus spp.   | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp. | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Eubacterium spp.  | 0,36 (0,06)              | 1,55                  | 0                        | –                     | 0,399  | 0,399 |
| Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.        | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Megasphaera spp. + Veillonella spp. + Dialister spp.          | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.                       | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.                        | 0,83 (0,09)              | 1,91                  | 0                        | –                     | 0,215  | 0,215 |
| Peptostreptococcus spp.                                       | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Atopobium vaginae   | 0,05 (0,02)              | 0,72                  | 0                        | –                     | 1,000  | 0,399 |
| Candida spp.  | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Mycoplasma hominis  | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Ureaplasma (urealyticum + parvum)                             | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Mycoplasma genitalium   | 0                        | –                     | 0                        | –                     |        |       |
| Неизвестные виды  | 74,07 (0,44)             | 3,87 (0; 3,3)         | 96,33 (0,19)             | 3,99 (0; 4,1)         | 0,361  | 0,091 |
| Стерильные  | 10 (41,67%)              | –                     | 4 (21%)                  | –                     | 0,134* | –     |

Примечание: p1 — критерий Манна — Уитни для относительного количества; p2 — критерий Манна — Уитни для абсолютного количества, \* — p рассчитано с помощью точного критерия Фишера.

Note: p1 — Mann — Whitney criterion for the relative amount; p2 — Mann — Whitney criterion for the absolute amount, \* — p calculated with the Fischer's exact test.

«Микробиом человека» [14] был начат в 2008 г. Национальным институтом здоровья (NIH) с целью характеристики колонизации всего бактериального сообщества «Тело человека». Это позволило бы определить, существует ли связь между микробиомами изменениями и появлением специфических заболеваний.

Если в более ранних публикациях речь шла о *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (обитателях нормальной кишечной микрофлоры) в биоптатах

плаценты [24], то сейчас при физиологически протекающей беременности во многих исследованиях доказано пребывание в тканях плаценты ДНК *Enterobacteriaceae* spp. [11], что совпадает с полученными нами данными. В другом исследовании кроме *Enterobacteriaceae* spp. обнаружена и *Thermus* как доминирующие виды в децидуальной ткани [25]. По результатам A.L. Prince [11], в плаценте выявляются *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Shigella*), *Lactobacillus* и



**Рисунок 1. Частота выявления микроорганизмов в плаценте в зависимости от целостности плодного пузыря при доношенной беременности**

**Figure 1. Frequency of detecting microorganisms in placenta depending on the membranes integrity in full-term pregnancy**

*Propionbacteriaceae*. В другом исследовании в норме в плаценте были выявлены *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*[26].

Наличие *Lactobacillus* и *Propionibacterium* в плаценте, а также в кишечнике плода позволяет новорожденному проявлять толерантность к бактериям через феномен прайминга, способствует врожденной экспрессии генов иммунитета у плода и созданию здорового микробиома у новорожденного [11, 27]. Присутствие микробной колонизации плаценты у большинства женщин без явных неблагоприятных перинатальных исходов подтверждает, что плацентарный микробиом может быть полезным [28, 29]. В рамках нашего исследования в контрольной группе у 79% была выявлена общая бактериальная масса, а идентифицированы микробы с помощью панели Фемофлор были только у 26%, ими являлись *Enterobacteriaceae spp.* Столь высокая частота выявления микробной ДНК не повлияла на материнские и перинатальные исходы: септических либо других осложнений у обследованных пациенток в послеродовом периоде не наблюдалось, соответственно выявление бактериальной массы, в составе которой определяются представители *Enterobacteriaceae spp.*, не является предиктором септических осложнений.

Секвенирование всего генома продемонстрировало, что плацента содержит уникальный микробиом, несколько похожий на оральный, а не вагинальный [2, 8]. Однако не совсем понятно: это сходство характерно для физиологически протекающей беременности, или связь реализуется при инфекциях пародонта и впоследствии приводит к повышению частоты осложнений [4, 11, 27]. Так, предполагаемая связь между дисбиозом полости рта и осложнениями беременности ставит в центр дискуссии вопрос о микробиоте плаценты: клинические исследования связи между гингивитом и преждевременными родами выявили наличие бактерий в очень старых структурах плаценты: виллезном дереве и базальной пластинке [30]. Предполагается, что бактерии могут передаваться из полости рта в пла-

центру гематогенным путем, а не восходящим путем из нижних половых путей как предполагалось ранее. По данным литературы, наиболее распространенными изолятами из плаценты являются представители *Protobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria* и *Tenericutes* [32], а также *Firmicutes* [25]. В нашем исследовании *Protobacteria*, *Bacteroides* были выявлены в группе пациенток с ПИОВ в единичных случаях. Представители *Tenericutes* (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Mycoplasma genitalium*) и *Fusobacteria* (*Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.*) не наблюдались.

Культурно-зависимые исследования идентифицировали представителей родов *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma genitalium* в плацентах женщин, родивших недоношенных с преэклампсией или без нее, что предполагает участие нескольких штаммов бактерий в патогенезе акушерских осложнений [33], как видно, все они являются участниками формирования бактериального вагиноза. Исследования плацентарной микробиоты при преждевременных родах на основе ДНК показали повышенное содержание видов *Burkholderia*, *Protobacteria*, и *Actinomyces spp.*, а также других смешанных некультивируемых анаэробов [33]. Однако в случае хориоамнионита было зарегистрировано более высокое содержание *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* и *Ureaplasma parvum* [33]. В нашем исследовании вышеперечисленные бактерии выявлены не были. В заключение мы можем сказать, что идентификация *Enterobacteriaceae spp.*, *Lactobacillus spp.* и остальных представителей анаэробной микробиоты не являлись предикторами неблагоприятных материнских и перинатальных исходов в обследуемых группах.

В нашем исследовании были предприняты все меры по исключению загрязнения образцов (стерильное операционное поле, отсутствие контакта с кожными покровами), контрольные технические

образцы в отличие от образцов плацентарной ткани не содержали ОБМ. Таким образом, плацента содержит некую ДНК микроорганизмов. Нельзя утверждать, что это микробиота в общепринятом понимании, которая может быть культивирована при микробиологическом исследовании, что подтвердили результаты микробиологического исследования в нашей работе. Но тем не менее плацента исходно развивается не в стерильной среде (эндометрий в норме содержит собственную микробиоту), и, соответственно, ее обсеменение возможно как контактно, так и гематогенно. Ряд исследований демонстрирует наличие микробного генетического материала как на плаценте, так и в эндометрии здоровых женщин вне беременности [1, 5, 13, 26, 31], что подтверждает наше исследование.

Несовпадение лабораторной ОБМ и суммарного количества идентифицированных микроорганизмов — расчетной ОБМ говорит о том, что в исследуемом биоматериале присутствуют микроорганизмы, выявление которых не предусмотрено используемым набором реагентов. Максимальная частота «неидентифицируемых» видов выявлена у пациенток с интактными оболочками. С нарушением целостности плодных оболочек постепенно происходит замещение микробиоты плаценты представителями вагинальной флоры, с выявлением которых отлично справляется методика Фемофлор, направленная на выявление микроорганизмов, наиболее часто обитающих в вагинальном биотопе. Этим объясняется более высокий процент «неидентифицируемых» микроорганизмов и представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* у беременных с целым плодным пузырем. После нарушения его целостности на плаценте были выявлены *Lactobacillus spp.* и представители анаэробной микрофлоры влагища. Наше исследование подтвердило данные других авторов [11, 25]: при физиологически протекающей беременности наиболее часто идентифицируются *Proteobacteria*, *Firmicutes*.

### Выводы

При физиологически протекающей доношенной беременности допустимо присутствие общей бактериальной массы  $10^{3,1}-10^{4,5}$  Гэ/образце на плаценте. Стерильные плаценты встречались как в контрольной группе (21,1%), так и в основной группе (41,7%). В образцах плаценты нами выявлено преобладание лабораторной ОБМ над рассчитанной ОБМ, то есть в анализах присутствовала ДНК микроорганизмов, неидентифицируемая стандартной панелью — «неидентифицируемые» микроорганизмы (в основной группе — 25,0% и в контрольной группе — 52,6%,  $p = 0,061$ ). В норме при целом плодном пузыре на тканях плаценты могут определяться представители *Enterobacteriaceae spp.* ( $10^{2,6}$  Гэ/образце). При ПРПО микрофлора плаценты постепенно замещается влагищной, появляются облигатная и факультативная анаэробная микрофлора вагинального биотопа. Присутствие *Lactobacillus spp.* в тканях плаценты характерно только для пациенток с ПРПО.

### Каганова М.А.

<https://orcid.org/0000-0001-5879-418x>

### Спиридонова Н.В.

<https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>

### Катюшина В.О.

<https://orcid.org/0000-0001-9601-5394>

### ЛИТЕРАТУРА

- Han Y.W., Shen T., Chung P., Buhimschi I.A., Buhimschi C.C. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth // *J Clin Microbiol.* — 2009. — Vol. 47. — P. 38–47. DOI: 10.1128/JCM.01206-08
- Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery // *N Engl J Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1500–1507. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007
- Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q., Roehl K.A., Nelson D.M., Macones G.A., Mysorekar I.U. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations // *Am J Obstet Gynecol.* — 2013. — Vol. 208: 226 e221–7.
- Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen, S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett Appl Microbiol.* — 2009. — Vol. 48. — P. 8–12.
- Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B., Delannoy-Bruno O., Schrieffler A.E., Mysorekar I.U. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 11200. DOI: 10.1038/s41598-017-11514-4
- Lim et al. *Microbiome.* — 2018. — Vol. 6. — P. 87. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>
- Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid // *Sci Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 23129.
- Aggaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci Transl Med.* — 2014. — Vol. 6. — P. 237ra265.
- Caroline M. Mitchell, Anoria Haick, Evangelyn Nkwopara, Rochelle Garcia, Mara Rendi, Kathy Agnew, David N. Fredricks, David Eschenbach. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women // *Am J Obstet Gynecol.* — 2015, May. — Vol. 212 (5). — P. 611.e1–611.e9. Published online, 2014, Dec 16. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.043 PMID: PMC4754962 NIHMSID: NIHMS650669 PMID: 25524398.
- Chen H.J., Gur T.L. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? // *Trends Neurosci.* 2019. — Vol. 42. — P. 402–413.
- Prince A.L., Ma J., Kannan P.S., Alvarez M., Gisslen T., Harris R.A., Sweeney E.L., Knox C.L., Lambers D.S., Jobe A.H. et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis // *Am J Obstet Gynecol.* — 2016. — Vol. 214.
- Popova E.N., Gordeev I.G. Modern ideas about human microbiota. MICROBIOT / Monograph edited by E.L. Nikonov and E.N. Popova. — Moscow, 2019. — P. 5–19.
- Fox C., Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes // *Fertil Steril.* — 2015. — Vol. 104 (6). — P. 1358–1363.
- Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A., Bonazzi V., McEwen J.E., Wetterstrand K.A. et al. The NIH Human Microbiome Project // *Genome Res.* — 2009. — Vol. 19. — P. 2317–2323.
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В., Мингалиева Л.К., Гогель Л.Ю., Белоконова Т.С., Калинкина О.Б., Жернакова Е.В., Юсупова Р.П. Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности // *Наука и инновации в медицине.* — 2017. — Vol. 1 (5). — P. 13–23.
- Болдырева М.Н., Липова Е.В., Алексеев Л.П., Витвицкая Ю.Г., Гуськова И.А. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в реальном времени // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2009. — Т. LVIII, № 6. — С. 36–42.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламазян Э.К. и соавт. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест фемофлор): медицинская технология. — М., 2011. — С. 36.
- Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., Плотноко Е.Э., Хаютин Л.В. Биоценоз влагища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? // *Акушерство и гинекология.* — 2011. — С. 57–65.
- Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В., Девятова О.О., Галкина Д.А., Головина О.Н. Особенности микробиоты цервикального канала при родовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности // *Акушерство и гинекология.* — 2019. — № 5. — С. 77–84. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.77-84>
- Lauder A.P., Roche A.M., Sherrill-Mix S., Bailey A., Laughlin A.L., Bittinger K. et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota // *Microbiome.* — 2014. — Vol. 4. — P. 29. DOI: 10.1186/s40168-016-0172-3
- Kevin R. Theis, Roberto Romero, Andrew D. Winters, Jonathan M. Greenberg, Nardhy Gomez-Lopez, Ali Alhousseini, Janine Bieda, Eli Maymon, Percy Pacora, Jennifer M. Fettweis, Gregory A. Buck, Kimberly K. Jefferson, Jerome F. Strauss, Offer Erez, Sonia S. Hassan. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S



rRNA gene sequencing, and metagenomics // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019, Dec. — Vol. 29. — P. 1–16.

22. de Goffau M.C., Lager S., Sovio U., Gaccioli F., Cook E., Peacock S.J. et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens // *Nature.* — 2019. — Vol. 572. — P. 1–21. DOI: 10.1038/s41586-019-1451-5

23. Kevin R. Theis, Roberto Romero, Jonathan M. Greenberg, Andrew D. Winters, Valeria Garcia-Flores, Kenichiro Motomura, Madison M. Ahmad, Jose Galaz, Marcia Arenas-Hernandez, Nardhy Gomez-Lopez. No Consistent Evidence for Microbiota in Murine Placental and Fetal Tissues // *mSphere.* — Feb, 2020. — Vol. 5 (1). — P. e00933-19. DOI: 10.1128/mSphere.00933-19

24. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett Appl Microbiol.* — 2009. — Vol. 48. — P. 8–12.

25. Lihong Zhu, Fei Luo, Wenjing Hu, Yang Han, Yuezhu Wang, Huajun Zheng, Xiaokui Guo, Jinhong Qin. Bacterial Communities in the Womb During Healthy Pregnancy // *Front. Microbiol.* — Sept. 2018. DOI.org/10.3389/fmicb.2018.02163

26. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy // *Front. Public Health.* — Vol. 8. — P. 225. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00225

27. Martinez K.A., Romano-Keeler J., Zackular J.P., Moore D.J., Brucker R.M., Hooper C., Meng S., Brown N., Mallal S., Reese J. et al. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice // *PLoS ONE.* — 2018. — Vol. 13. — P. e0197439.

28. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B., Delannoy-Bruno O., Schrieffer A.E., Mysorekar I.U. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 11200. DOI: 10.1038/s41598-017-11514-4

29. Leiby J.S., McCormick K., Sherrill-Mix S., Clarke E.L., Kessler L.R., Taylor L.J. et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries // *Microbiome.* — 2018. — Vol. 6. — P. 196. DOI: 10.1186/s40168-018-0575-4

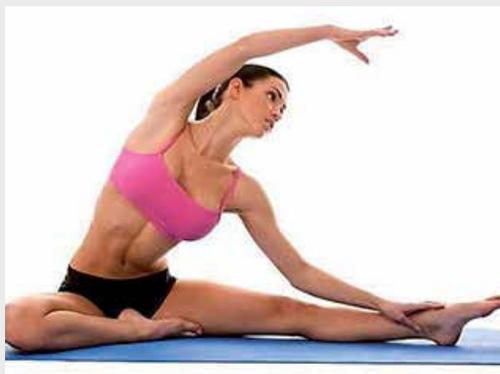
30. Vanterpool S.F., Been J.V., Houben M.L., Nikkels P.G., De Krijger R.R., Zimmermann L.J., Kramer B.W., Progulske-Fox A., Reyes L. Porphyromonas gingivalis within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11 (1). — P. e0146157.

31. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., van der Westen R., Reid G., Petrova M.I. Women and their microbes: the unexpected friendship // *Trends Microbiol.* — 2017. — Vol. 26. — P. 16–32. DOI: 10.1016/j.tim.2017.07.008

32. Charles M. Cobb, Patricia J. Kelly, Karen B. Williams, Shilpa Babbar, Mubashir Angolkar, Richard J. Derman. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes // *International Journal of Women's Health.* — 2017. — Vol. 9. — P. 551–559. DOI: 10.2147/IJWH.S142730

33. Pelzer E., Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., Nitert M.D. Maternal health and the placental microbiome // *Placenta.* — 2017, Jun. — Vol. 54. — P. 30–37. DOI.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### СПОРТСМЕНКИ ЧАЩЕ СТРАДАЮТ НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Нарушения менструального цикла более распространены среди молодых финских спортсменок, чем среди их ровесниц, не занимающихся спортом активно. Однако одновременно с этим спортсменки испытывают меньше неудовлетворенности массой тела, чем ровесницы.

Эти результаты были представлены в недавнем исследовании, проведенном на факультете наук о спорте и здоровье Университета Ювяскюля, Финляндия. Исследование проводилось среди членов спортивных клубов, которые тренировались не менее четырех раз в неделю (спортсменки), и среди тех, кто членом клубов не являлся (не спортсменки).

Результаты исследования показали, что в подростковом возрасте 18% спортсменок и не спортсменок сообщали о нарушении менструального цикла. Однако 8% спортсменок сообщили о первичной аменорее (отсутствии менструаций к 15 годам), в отличие от группы, не занимающейся спортом, где распространенность первичной аменореи составляла 0%. В молодом возрасте распространенность нарушений цикла у спортсменок достигла 39%, в то время как 6% не спортсменок сообщили о нарушениях.

Источник: <https://www.medikforum.ru>

УДК 618.2:614.446

**Д.И. ШЕВЕЛЕВА, А.В. РОМАНОВСКАЯ, Н.Ф. ХВОРОСТУХИНА**

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

## Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности

**Контактная информация:****Шевелева Дарья Игоревна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета**Адрес:** 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, **тел.:** +7-927-125-14-47, **e-mail:** sheveleva\_darya@mail.ru

*Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения вирусной инфекции COVID-19 у беременных в зависимости от срока гестации.*

**Материал и методы.** В исследование вошли 67 беременных, которые перенесли COVID-19 в разные сроки гестации. Возраст женщин находился в пределах от 16 лет до 41 года. Все беременные были госпитализированы в инфекционные отделения больниц г. Саратова. В период госпитализации проводилось обследование согласно методическим рекомендациям МЗ РФ при коронавирусной инфекции у беременных. У всех беременных методом ПЦР обнаружена РНК вируса COVID-19.

**Результаты.** Инфицированию COVID-19 в большей степени подвержены первородящие в I (61,6%) и III (70,6%) триместре беременности и повторнородящие во II (62,5%) триместре гестации с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (58,3%) и сопутствующей патологией (41,5%). У беременных с COVID-19 преобладали легкие и среднетяжелые формы болезни (31,3 и 47,8% соответственно). Частота коронавирусной инфекции в I (38,8%) и II (35,8%) триместрах гестации превышает частоту в III (25,3%) триместре. Из клинических симптомов вирусной инфекции COVID-19 общими для всех сроков гестации являются снижение обоняния и вкуса — 98,5%, боль в горле — 85%, повышение температуры тела — 90,9%. Поражение нижних дыхательных путей наблюдалось во всех сроках гестации, реже пневмонии диагностировались в I триместре. Во всех случаях течение COVID-19 у беременных имело благоприятный исход, летальностью не завершилось.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, сроки гестации, вирусы, интоксикация, отдышка, пневмония.

(Для цитирования: Шевелева Д.И., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Особенности течения вирусной инфекции COVID-19 при беременности. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 20-23)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-20-23

**D.I. SHEVELEVA, A.V. ROMANOVSKAYA, N.F. KHVOROSTUKHINA**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

## Features of virus infection COVID-19 during the pregnancy

**Contact details:****Sheveleva D.I.** — post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty**Address:** 112 Bolshaya Kazachya St., Russian Federation, Saratov, 410012, **tel.:** +7-927-125-14-47, **e-mail:** sheveleva\_darya@mail.ru

*The purpose of the research was to study the features of the clinical course of COVID-19 viral infection in pregnant women, depending on the gestational stage.*

**Material and methods.** Included the study of 67 pregnant women with COVID-19 at different periods of gestation. The age of women ranged from 16 to 41 years. All pregnant women were hospitalized to the infectious diseases departments of Saratov hospitals. During the period of hospitalization, the examination of women was carried out according to the methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia for coronavirus infection in pregnant women. During virological examination of mucus from the pharynx and nose, using the reverse transcription polymerase chain reaction method, the RNA of the COVID-19 virus was found in all pregnant women.

**Results.** COVID-19 most frequently infects primipara in the I (61,6%) and III (70,6%) trimester of gestation and multipara in the II (62,5%) trimester of gestation with burdened obstetrics-gynecological anamnesis (58,3%) and accompanying pathologies (41,5%). In pregnant women with COVID-19, mild and intermediate forms of the disease prevailed (31,3% and 47,8% respectively). The frequency of coronavirus infection in the I (38,8%) and II (35,8%) trimesters of gestation increases the frequency of that in the III (25,3%) trimester. Among women with COVID-19, the following symptoms were observed: decrease in smell and taste in 66 (98,5%) cases, sore throat



in 59 (85%) cases, increased body temperature in 61 (90,9%) cases. Lesions of lower respiratory tract was observed in all stages of gestation, pneumonias were less frequent in the I trimester. In all cases the COVID-19 course had a favorable outcome, with no lethality.

**Key words:** pregnancy, COVID-19, gestation stages, iruses, intoxication, shortness of breath, pneumonia.

(For citation: Sheveleva D.I., Romanovskaya A.V., Khvorostukhina N.F. Features of virus infection COVID-19 during the pregnancy. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 20-23)

Острые вирусные инфекции человека — широко распространенные заболевания и составляют около 90% всей инфекционной патологии [1]. Острые вирусные заболевания матери оказывают токсическое воздействие на развитие плода, дальнейшее здоровье ребенка в целом. В 2009 г. ВОЗ объявила пандемию гриппа H1N1pnd09. В работах многих авторов показаны последствия перенесенного гриппа для развивающегося зародыша и плода — это аномалии развития, множественные стигмы дисэмбриогенеза, смертельный исход и т. д. [1, 2].

В 2019 г. появилась новая коронавирусная инфекция, вирус 2019-нCoV впервые выявлен по результатам исследования нуклеиновой кислоты у пациента с пневмонией [3]. Описаны случаи легкого течения коронавирусной инфекции в виде простудных явлений. В семейство коронавирусов входят и такие вирусы, как SARS-CoV и MERS-CoV. Вирус SARS-CoV вызывает острый респираторный синдром, MERS-CoV — ближневосточный респираторный синдром. Все они протекают в тяжелой форме. COVID-19 относится к линии Beta-CoV B [3].

Группу высокого риска по развитию тяжелых форм COVID-19 составляют лица пожилого возраста, с хроническими заболеваниями легких, к которым относится бронхиальная астма средней и тяжелой степени тяжести, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, иммуносупрессией, в том числе на фоне лечения онкологических заболеваний, ожирением (ИМТ > 40), хроническими заболеваниями почек, болезнями печени, АФС [4–6]. Появление COVID-19 поставило перед акушерами-гинекологами новые задачи, связанные с изучением клинических особенностей течения заболевания с целью оказания необходимой медицинской помощи беременным.

В настоящее время описаны случаи тяжелого течения коронавирусной инфекции у беременных, что зачастую требует госпитализации и лечения беременных в условиях реанимационного отделения с проведением искусственной вентиляции легких. Имеются сведения о том, что COVID-19 при беременности приводит к почечной недостаточности и смерти [7]. Смертность от вирусной инфекции SARS-CoV у беременных, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 22,5% [8]. По данным ВОЗ, RCOG и RANZCOG, FIGO, (2020) установлено, что беременные больше восприимчивы к коронавирусной инфекции в результате физиологических изменений в органах дыхательной и иммунной систем [5]. Однако до настоящего времени специфические факторы риска, которые определяют повышенную угрозу возникновения тяжелого заболевания у беременных, пока что полностью не изучены. Кроме того, остаются дискуссионными вопросы о влиянии вируса COVID-19 на течение беременности и ее исход. Также недостаточно освещены особенности клинического течения заболевания COVID-19 у беременных с учетом гестации.

**Цель исследования** — изучение особенностей клинического течения вирусной инфекции COVID-19 у беременных в зависимости от срока гестации.

#### Материал и методы

В исследование вошли 67 беременных, которые перенесли COVID-19 в разные сроки гестации. Возраст женщин находился в пределах от 16 лет до 41 года. Все беременные были госпитализированы в инфекционные отделения больниц г. Саратова. В период госпитализации проводилось обследование согласно методическим рекомендациям МЗ РФ при коронавирусной инфекции у беременных. При вирусологическом обследовании слизи из зева и носа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у всех беременных обнаружена РНК вируса COVID-19.

Все беременные были разделены на 3 группы в зависимости от срока гестации. В первую группу вошли 26 беременных, которые переболели COVID-19 в I триместре беременности. Вторую группу составили 24 беременных, перенесших COVID-19 во II триместре гестации. В третью группу были включены 17 женщин, заболевших COVID-19 в III триместре беременности.

Для статистического анализа использованы программы Excel MS Office и Statistica 6.0. Проверка гипотезы на нормальность исходных данных выполнена с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Результаты представляли в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). При оценке качественных показателей вычислялись абсолютные и относительные частоты наблюдений (n, %). Различия между двумя средними значениями параметров оценивали по t-критерию Стьюдента, качественными — по критерию  $\chi^2$  Фишера (статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ ).

#### Результаты

Под наблюдением находилось 67 беременных. Средний возраст составил  $25,8 \pm 6,8$  лет. У беременных при COVID-19 соматическая патология была выявлена в 40 (59,7%) случаях (артериальная гипертензия встречалась в 12 (17,9%) случаях, сахарный диабет — в 12 (17,9%) случаях, экзогенно-конституциональное ожирение — в 9 (13,4%) случаях, бронхиальная астма — в 7 (10,4%) случаях, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечался у 49 (73,1%) женщины). Среди переболевших COVID-19 первородящие встречались в 38 (56,7%) случаях, повторнородящие — в 29 (43,3%).

В первой группе больных COVID-19 сопутствующая патология диагностировалась в 14 (58,3%) случаях, осложненный акушерско-гинекологический анамнез — в 25 (96,1%) случаях. Во второй группе больных вирусной инфекции осложненный акушерско-гинекологический анамнез встречался у 14 (58,3%) беременных, сопутствующая патоло-

**Таблица 1ю Характеристика групп обследованных беременных**  
**Table 1. Characteristic of the groups of studied patients**

| Показатель                                 | 1 группа<br>(n = 26) |      | 2 группа<br>(n = 24) |      | 3 группа<br>(n = 17) |      | p <sup>1-2</sup> | p <sup>1-3</sup> | p <sup>2-3</sup> |
|--|----------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|------------------|------------------|------------------|
|  | n                    | %    | n                    | %    | n                    | %    |                  |                  |                  |
| Возраст, лет - M (SD)                      | 25,9 (5,9)           |      | 25,7 (6,8)           |      | 25,8 (6,8)           |      | 0,98             | 0,99             | 0,99             |
| Акушерско-гинекологический анамнез         |                      |      |                      |      |                      |      |                  |                  |                  |
| Роды                                       | 10                   | 38,4 | 15                   | 62,5 | 5                    | 29,4 | 0,09             | 0,54             | 0,04             |
| Аборты                                     | 6                    | 23,1 | 4                    | 16,6 | 2                    | 11,7 | 0,57             | 0,35             | 0,66             |
| Самопроизвольный / несостоявшийся выкидыш  | 6                    | 23,1 | 4                    | 16,6 | 2                    | 11,7 | 0,57             | 0,35             | 0,66             |
| Воспалительные заболевания половых органов | 25                   | 96,1 | 14                   | 58,3 | 10                   | 58,8 | 0,002            | 0,003            | 0,98             |
| Экстрагенитальные заболевания              |                      |      |                      |      |                      |      |                  |                  |                  |
| Артериальная гипертензия                   | 7                    | 26,9 | 3                    | 12,5 | 2                    | 11,7 | 0,20             | 0,23             | 0,94             |
| Сахарный диабет                            | 3                    | 11,5 | 1                    | 4,1  | 8                    | 47,1 | 0,34             | 0,01             | 0,002            |
| Ожирение                                   | 2                    | 7,7  | 4                    | 16,6 | 3                    | 17,6 | 0,33             | 0,32             | 0,94             |
| Бронхиальная астма                         | 2                    | 7,7  | 2                    | 8,3  | 3                    | 17,6 | 0,93             | 0,32             | 0,37             |

гия — у 10 (41,6%) женщин. Наиболее часто фоновые заболевания встречались у третьей группы обследованных — 16 (94,1%) беременных, осложненный акушерско-гинекологический анамнез — у 10 (58,8%) беременных (табл. 1).

Согласно клинической классификации, тяжесть течения COVID-19 определяли степенью выраженности общей интоксикации. При легкой форме температура тела была нормальной или субфебрильной, симптомы интоксикации не выражены. Среди симптомов интоксикации при среднетяжелой форме у беременных встречались: озноб, головная боль, головокружение, мышечные и суставные боли. Гипертермия до 39,5 °С. К легкой и среднетяжелой форме течения COVID-19 согласно методическим рекомендациям относились беременные, у которых признаками пневмонии либо отсутствовали, либо пневмония имела среднетяжелое течение. Тяжелая форма вирусной инфекции у беременных характеризовалась острой дыхательной недостаточностью (ЧДД более 30/мин, SpO<sub>2</sub>. 93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. 300, очаги диффузных инфильтративных изменений > 50% легочной ткани, появившиеся через 24–48 ч от начала болезни) [2].

Клиническая картина при COVID-19 характеризовалась следующими симптомами (табл. 2): снижение обоняния и вкуса в 66 (98,5%) случаях, боль в горле — в 59 (88,1%) случаях, кашель — в 21 (31,3%) случае. Среди исследуемых беременных субфебрильная температура встречалась у 21 (31,3%) женщины, фебрильная — у 27 (40,3%), гектическая регистрировалась у 16 (23,9%) пациенток. Среди других клинических признаков у 14 женщин было ощущение заложенности в грудной клетке (20,9%), одышка — у 10 (14,9%).

При COVID-19 поражение верхних дыхательных путей проявлялось в виде ринита в 44 (65,7%) случаях, фарингита — в 57 (85,1%) случаях, тонзиллита — у 1 (1,5%) беременной. Поражение нижних дыхательных путей характеризовалось ларингитом у 1 (1,5%) беременной, трахеитом — у 6 (9%) пациенток, чаще встречался бронхит — у 43 (64,2%) и пневмония — у 39 (58,2%) беременных. При пнев-

монии на 4–5 день болезни развивалась дыхательная недостаточность I–II степени.

Бронхиты и пневмонии наблюдались во всех сроках гестации. Во II триместре бронхит отмечался в 13 (54,1%) случаях, пневмония — в 9 (37,5%). В III триместре бронхит был выявлен в 12 (70,5%) случаях, пневмония — в 5 (29,4%) случаях. В I триместре диагностировался бронхит у 14 (53,8%) беременных, пневмония — у 4 (15,3%). Реже пневмонии диагностировались в I триместре.

Среди всех беременных, находящихся под нашим наблюдением, COVID-19 протекал в легкой форме в 21 (31,3%) случаях, в среднетяжелой форме — в 32 (47,8%) случаях, в тяжелой форме — в 14 (20,9%) случаях (табл. 1). В I триместре у 15 беременных вирусная инфекция протекала в среднетяжелой форме и у 10 беременных — в легкой форме, тяжелая форма выявлена у 1 (3,8%) беременной. Во II триместре беременности COVID-19 переболели в легкой форме 8 (33,3%) женщин, в среднетяжелой форме — 14 (58,3%) женщин, в тяжелой форме — 2 (8,3%) женщин. В III триместре беременности среднетяжелая форма встречалась у 3 (17,6%) беременных, тяжелая — у 11 (64,7%) обследованных, больные легкой формой — 3 (17,6%) беременных (табл. 3).

### Выводы

На основании полученных данных установлено, что инфицированию COVID-19 в большей степени подвержены первородящие в I (61,6%) и III (70,6%) триместрах беременности и повторнородящие во II (62,5%) триместре гестации с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (58,3%) и сопутствующей патологией (41,5%).

У беременных с COVID-19 преобладали легкие и среднетяжелые формы болезни (31,3 и 47,8% соответственно). Частота вирусной инфекции в I (38,8%) и II (35,8%) триместрах гестации превышает частоту в III (25,3%) триместре. Из клинических симптомов вирусной инфекции COVID-19 общими для всех сроков гестации являются снижение обоняния и вкуса — 98,5%, боль в горле — 85%,

**Таблица 2. Клиническая картина COVID-19 в зависимости от срока гестации**  
**Table 2. Clinical picture of COVID-19 depending on the gestation stage**

| Клинические проявления                 | Всего<br>n = 67 | 1 группа<br>n = 26 | 2 группа<br>n = 24 | 3 группа<br>n = 17 | p <sup>1-2</sup> | p <sup>1-3</sup> | p <sup>2-3</sup> |       |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
|  | n (%)           | n (%)              | n (%)              | n (%)              |                  |                  |                  |       |
| Кашель                                 | 21 (31,3)       | 0 (0)              | 10 (41,6)          | 11 (64,7)          | < 0,001          | < 0,001          | 0,15             |       |
| Одышка                                 | 10 (14,9)       | 0 (0)              | 4 (16,6)           | 6 (35,2)           | 0,03             | 0,002            | 0,17             |       |
| Снижение обоняния и вкуса              | 66 (98,5)       | 26 (100)           | 23 (95,8)          | 17 (100)           | 0,15             | 1,00             | 0,39             |       |
| Боль в горле                           | 57 (85,0)       | 18 (69,2)          | 23 (95,8)          | 16 (94,1)          | 0,02             | 0,05             | 0,80             |       |
| Ощущение заложенности в грудной клетке | 15 (22,3)       | 2 (7,6)            | 5 (20,8)           | 8 (47,1)           | 0,18             | 0,003            | 0,08             |       |
| Температура                            | субфебрильная   | 27 (40,2)          | 10 (38,5)          | 15 (62,5)          | 2 (11,7)         | 0,09             | 0,06             | 0,002 |
|  | фебрильная      | 21 (31,3)          | 10 (38,5)          | 6 (25)             | 5 (29,4)         | 0,31             | 0,54             | 0,75  |
|  | гектическая     | 13 (19,4)          | 0 (0)              | 3 (12,5)           | 10 (58,8)        | 0,06             | < 0,001          | 0,002 |

**Таблица 3. Частота встречаемости различных форм инфекции COVID-19 при беременности с учетом триместра гестации**  
**Table 3. Frequency of various forms of COVID-19 infection during gestation taking into account the trimester**

| Степень тяжести COVID-19 | Всего<br>(n = 67) | 1 группа<br>(n = 26) | 2 группа<br>(n = 24) | 3 группа<br>(n = 17) | p <sup>1-2</sup> | p <sup>1-3</sup> | p <sup>2-3</sup> |
|--------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
|                          | n (%)             | n (%)                | n (%)                | n (%)                |                  |                  |                  |
| Легкая                   | 21 (31,3)         | 10 (38,5)            | 8 (33,3)             | 3 (17,6)             | 0,71             | 0,15             | 0,27             |
| Среднетяжелая            | 32 (47,8)         | 15 (57,7)            | 14 (58,3)            | 3 (17,6)             | 0,96             | 0,01             | 0,01             |
| Тяжелая                  | 14 (20,9)         | 1 (3,8)              | 2 (8,3)              | 11 (64,7)            | 0,51             | < 0,001          | < 0,001          |
| рл-ст                    | 0,05              | 0,17                 | 0,08                 | 1,00                 |                  |                  |                  |
| рл-т                     | 0,17              | 0,003                | 0,03                 | 0,006                |                  |                  |                  |
| рст-т                    | 0,002             | < 0,001              | < 0,001              | 0,006                |                  |                  |                  |

*Примечания: рл-ст — уровень значимости между показателями легкой и среднетяжелой формами заболевания в группах; рл-т — уровень значимости между показателями легкой и тяжелой формами заболевания в группах; рст-т — уровень значимости между показателями среднетяжелой и тяжелой формами заболевания в группах.*

*Notes: рл-ст — degree of significance between the indices of mild and moderate severe forms of the disease in groups; рл-т — degree of significance between the indices of mild and severe forms of the disease in groups; рст-т — degree of significance between the indices of moderate severe and severe forms of the disease in groups.*

повышение температуры тела — 90,9%. Бронхиты и пневмонии наблюдались во всех сроках гестации, реже пневмонии диагностировались в I триместре.

Во всех случаях течение COVID-19 у беременных имело благоприятный исход, летальностью не завершилось. В настоящее время продолжается наблюдение за исходами гестации у пациенток, перенесших COVID-19.

**Шевелева Д.И.**

<http://orcid.org/0000-0003-2153-6261>

**Романовская А.В.**

<http://orcid.org/0000-0003-4736-2749>

**Хворостухина Н.Ф.**

<http://orcid.org/0000-0002-1247-9501>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Салов И.А., Романовская А.В., Михайлова Е.В. Проблема ОРВИ и гриппа А (H1N1SWIN) в современном акушерстве // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 218–223.

2. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 144 с.

3. Методические рекомендации организации оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. МЗ РФ. Версия 1 от 24.04.2020. — 60 с.

4. Liu H., Liu F., Li J., Zhang T. et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children // J Infect. — 2020, Mar 20. pii: S0163-4453(20)30118-3.

5. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. МЗ РФ. Версия 8.1 от 01.10.2020. — 227 с.

6. Амбулаторное обследование и ведение беременных женщин с подозрением или подтвержденным COVID-19. Алгоритм ACOG/SMFM, 2020.

7. Liu D. et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // AJR Am J Roentgenol. — 2020, Mar 18. — P. 1–6. DOI: 10.2214/AJR.20.23072

8. Capanna F., Haydar A., McCarey C., Bernini Carri E., Bartha Rasero J., Tsbizova V., Helmer H., Makatsarya A., Di Renzo G.C. Preparing an obstetric unit in the heart of the epidemic strike of COVID-19: quick reorganization tips // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2020, Apr 12. — P. 1–7. DOI: 10.1080/14767058.2020.1749258

УДК 612.63:611.633

Т.Н. БЕБНЕВА<sup>1,2</sup>, Г.Б. ДИККЕ<sup>3</sup><sup>1</sup>Российский университет дружбы народов Минобрнауки, г. Москва<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ, г. Москва,<sup>3</sup>Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, г. Санкт-Петербург

## Прогностическое значение экспрессии белков Ki-67 и p16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в оценке течения интраэпителиальных поражений шейки матки

### Контактная информация:

**Бибнева Тамара Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, врач НМИЦЭ

**Адрес:** 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, **тел.:** +7-916-518-19-64, **e-mail:** bebn@mail.ru

**Цель исследования** — определить экспрессию Ki-67 и p16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ и их роль в диагностике и прогнозе цервикальной неоплазии тяжелой степени.

**Материал и методы.** Дизайн: открытое наблюдательное неинтервенционное когортное клиническое исследование. Обследовано 26 беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в возрасте от 23 до 31 лет. Методы: общеклинические, тест «Квант-21» для определения типов ВПЧ и количественной нагрузки, цитологическое исследование, определение экспрессии белков Ki-67 и p16 иммуноцитохимическим методом.

**Результаты.** Показано, что с увеличением тяжести поражения ШМ увеличивалась доля пациенток с онкомаркерами (с 20% при NILM до 100% при HSIL), причем интенсивность экспрессии Ki-67/p16 была средней (2+) у 25% пациенток с LSIL и высокой (3+) — у 100% с HSIL. Более высокая статистически значимая вирусная нагрузка была выявлена для группы ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) при обнаружении онкомаркеров по сравнению с их отсутствием, подтвержденная моделью логит-регрессии с чувствительностью 100% и специфичностью 89%.

**Выводы.** Ввиду отсутствия однозначного мнения о том, в какой мере изменения экспрессии Ki-67 и p16 отражают информацию об эволюции CIN во время беременности, необходимо проведение дальнейших исследований для получения данных, позволяющих осуществлять соответствующую интерпретацию выявленных феноменов.

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, заболевания шейки матки, Ki-67 и p16.

(Для цитирования: Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Прогностическое значение экспрессии белков Ki-67 и p16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в оценке течения интраэпителиальных поражений шейки матки. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 24-29)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-24-29

T.N. BEBNEVA<sup>1,2</sup>, G.B. DIKKE<sup>3</sup><sup>1</sup>Russian University of Peoples Friendship of the Ministry of Education and Science, Moscow<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>3</sup>Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg

## Predictive value of Ki-67 and p16 protein expression in pregnant women infected with HPV for assessing the course of intraepithelial lesions of cervix

### Contact details:

**Bebneva T.N.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine

**Address:** 21 Miklukho-Maklay St., building 3, Russian Federation, Moscow, 117198, **tel.:** +7-916-518-19-64, **e-mail:** bebn@mail.ru

**The purpose** — to determine the expression of Ki-67 and p16 in pregnant women infected with HPV, and their role in the diagnosis and prognosis of severe cervical neoplasia.

**Material and methods.** Design: open-label observational non-interventional cohort clinical study. We examined 26 pregnant women infected with HPV, aged 23 to 31 years. Methods: general clinical methods, Kvant-21 test for determining HPV types and quantitative load, cytological examination, determination of the expression of Ki-67 and p16 proteins by immunocytochemical method.

**Results.** It was shown that with an increase of the cervical lesion severity, the proportion of patients with tumor markers increased (from 20% with NILM to 100% with HSIL), and the intensity of Ki-67/p16 expression was moderate (2+) in 25% of patients with LSIL and high (3+) in 100% of patients with HSIL. A higher statistically significant viral load was detected for the HPV A9 DNA group (16, 31, 33, 35, 52, 58 types) upon detection of tumor markers compared with their absence, confirmed by a logit regression model with a sensitivity of 100% and a specificity of 89%.

**Conclusion.** Due to the lack of an unambiguous opinion about the extent to which changes in the expression of Ki-67 and p16 reflect information about the CIN evolution during pregnancy, further research is needed to obtain data that would allow for an appropriate interpretation of the revealed phenomena.

**Key words:** pregnancy, human papillomavirus, cervical diseases, Ki-67 and p16.

(For citation: Bebneva T.N., Dikke G.B. Predictive value of Ki-67 and p16 protein expression in pregnant women infected with HPV for assessing the course of intraepithelial lesions of cervix. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 24-29)

Инфицированность вирусами папилломы человека (ВПЧ) у беременных женщин обнаруживается в широком диапазоне — от 5,5 до 65% и зависит от региона проживания, возраста и других факторов [1]. Распространенность цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) составляет от 1,3 до 2,7 на 1000 беременностей, а заболеваемость раком шейки матки (РШМ) — 0,1–12 на 10 000 беременностей [2]. Исследователи утверждают, что РШМ является самым частым новообразованием среди злокачественных заболеваний у беременных [3].

Однако отмечается, что во время беременности прогрессирование CIN до инвазивной стадии РШМ происходит редко (у 9,6% пациенток) и часто подвергается регрессу в послеродовом периоде (у 46,8%) [4]. В исследовании M. Mailath-Pokorny et al. уровень прогрессирования CIN был низким (3,9%), и прогрессирования до инвазивного рака не наблюдалось [4]. В тоже время вопрос о том, может ли беременность ускорить прогрессирование рака, все еще остается спорным [3]. Некоторые ученые обнаружили, что уровни эстрогена, прогестерона и хорионического гонадотропина человека во время беременности положительно коррелируют с ВПЧ 16 и 18 типов, что косвенно указывает на то, что беременность может способствовать прогрессированию РШМ [5].

При изучении белков Ki-67 и p16INK4a (p16) установлено, что экспрессия этих молекул коррелирует с гистологической стадией и инфицированностью женщин ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров РШМ, ассоциированного с ВПЧ [6]. Однако у беременных женщин прогностическая роль Ki-67 и p16 не изучалась, что послужило основанием для настоящего исследования.

**Цель исследования** — определить экспрессию Ki-67 и p16 у беременных женщин, инфицированных ВПЧ, и их роль в диагностике и прогнозе цервикальной неоплазии тяжелой степени.

#### Материал и методы исследования

Дизайн исследования: открытое наблюдательное неинтервенционное когортное клиническое исследование. В исследовании приняли участие 26 беременных женщин, инфицированных ВПЧ, в возрасте от 23 до 31 лет. Все пациентки, включенные в исследование, дали информированное согласие на участие в нем.

При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей». Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ РУДН.

Отбор пациенток проводился в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: возраст пациенток — 18–45 лет, беременность. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, преэклампсия, угроза прерывания беременности, психические заболевания и когнитивные расстройства, злокачественные новообразования любой локализации.

Применялись общеклинические методы исследования (изучение жалоб и анамнеза, объективное и акушерское обследование); лабораторные методы включали тестирование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (тест «Квант-21»), цитологическое исследование мазков экто- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2001 г.).

Количественные значения вирусной нагрузки ВПЧ проводилась с помощью набора реагентов «Квант-21». Их интерпретация выполнялась следующим образом: 103 копий / 105 клеток — клинически малозначимая вирусная нагрузка с минимальным риском развития РШМ; 103–105 копий / 105 клеток — клинически значимая вирусная нагрузка с высоким риском развития дисплазии и РШМ; > 105 / 105 клеток — нагрузка ВПЧ с повышенным риском тяжелой дисплазии.

Определение уровня экспрессии маркеров Ki-67 и p16 проводилось иммуноцитохимическим методом. Исследуемый материал — соскоб с поверхности эндоцервикса. Уровень экспрессии Ki-67 определяли с использованием поликлональных антител (MIB 1), а для оценки экспрессии p16 — моноклональных антител (PC 10 и DO 7, DAKO LSABrKit, Дания). Подсчет индексов пролиферации Ki-67 и p16 проводился с использованием морфометрической окулярной сетки Автандилова в 20 полях зрения, увеличение x 400, при этом учитывалось 500 клеток. Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество. Для p16 учитывались только интенсивно окрашенные черно-коричневого цвета ядра, а для Ki-67 — позитивно окрашенные ядра любой степени интен-

**Таблица 1. Общая медико-социальная характеристика участниц исследования****Table 1. General medical and social characteristic of the research participants**

| Показатели                      | n = 26 | %     |
|---------------------------------|--------|-------|
| Замужем                         | 6      | 23,1  |
| Не были ранее замужем           | 11     | 42,3  |
| Разведены                       | 9      | 34,67 |
| Курение                         | 14     | 53,9  |
| Употребление алкоголя           | 6      | 23,1  |
| Менархе до 14 лет               | 20     | 76,9  |
| Менархе в 14 и старше           | 6      | 23,1  |
| Нарушение менструальной функции | 5      | 19,2  |
| Коитархе до 18 лет              | 16     | 61,5  |
| Коитархе в 18 лет и старше      | 10     | 38,5  |
| Первобеременные                 | 12     | 46,1  |
| Повторно беременные             | 14     | 53,9  |

сивности. Интерпретация полученных результатов ИГХ-реакции: случаи, в которых процент окрашенных клеток был меньше или равен 2%, считались «отрицательными». Случаи, в которых индекс мечения был меньше или равен 25%, оценивались как 1+, от 26 до 50% — как 2+, от 51 до 75% — как 3+, от 76 до 100% — как 4+.

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0 — использовали методы описательной статистики. Количественные показатели представляли в виде Me (25%Q–75%Q), где Me — медиана, а 25%Q–75%Q — интерквартильный размах показателя. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова — Смирнова, он оказался отличным от нормального. Для показателей, характеризующих качественные призна-

ки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%) (Боровиков В.П., 1998). Проверку статистической значимости различий количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, проводили при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках выполняли с помощью U-критерия Манна — Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст обследованных пациенток составил  $29,2 \pm 3,3$  года. Срок беременности при включении в исследование составил в среднем  $10,3 \pm 0,9$  недель и колебался в пределах от 8 до 14 недель. Общая клиническая характеристика обследованных пациенток представлена в табл. 1.

Гинекологические заболевания в анамнезе отмечались с частотой  $1,3 \pm 0,6$  на одну беременную. Среди них наиболее часто встречались бактериальный вагиноз (38,5%, 10/26), кандидозный вульвовагинит (19,2%, 5/26), микоплазменная инфекция (15,4%, 4/26), гиперпластические процессы (11,5%, 3/26). Из экстрагенитальных заболеваний в анамнезе отмечались болезни желудочно-кишечного тракта — 29,1% (25/86), сердечно-сосудистой системы — 16,3 (14/86), нарушения жирового обмена — 12,8% (11/86), остальные — от 3 до 5 случаев в выборке.

Первоначально среди обследуемых пациенток определяли серотипы ВПЧ. Из ВПЧ ВКР наиболее часто в данной когорте пациенток выделялись типы 16, 52 и 56. По лидирующим генотипам можно сделать заключение, что преобладали единичные штаммы ( $p < 0,001$ ): у 19 носительниц выделялся один генотип (73,1% из 26 женщин с ВПЧ ВКР), у 7 — выделены вирусы двух генотипов. ВПЧ 18 и 45 типов в данной выборке были представлены по одному наблюдению.

Результаты количественного изучения вирусной нагрузки представлены в табл. 2.

Оценены уровни онкомаркеров белков Ki-67 и p16. Из 26 проб 3 были признаны невалидными, остальные 23 пробы распределились следующим

**Таблица 2. Количественные характеристики вирусной нагрузки, Ig ВПЧ ВКР / 105 клеток (n = 26)****Table 2. Quantitative characteristics of voral load, Ig HPV high cancerogenic risk / 105 cells (n = 26)**

| Типы ВПЧ   | Среднее значение | Минимальное значение | Максимальное значение | SD   |
|--|------------------|----------------------|-----------------------|------|
| Кол-во ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы)  | 5,36             | 3,56                 | 9,05                  | 1,63 |
| Кол-во ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 68 типы)      | 5,01             | 2,79                 | 7,02                  | 1,71 |
| Кол-во ДНК ВПЧ А5–А6 (51, 56 типы)               | 5,51             | 2,85                 | 8,19                  | 2,35 |
| Кол-во ДНК ВПЧ сумм. (lg/10 <sup>5</sup> клеток) | 5,46             | 2,85                 | 9,05                  | 1,64 |
| Кол-во ДНК ВПЧ 16 типа                           | 4,55             | 2,11                 | 7,24                  | 1,60 |
| СУММ Ig ВПЧ / 10 <sup>5</sup> клеток             | 5,53             | 2,92                 | 8,30                  | 1,44 |

Примечание: ДНК ВПЧ 18 и 45 типов выделены по одному случаю для каждого из генотипов.  
Note: DNA HPV of types 18 and 45 are singled out as one case for each genotype.

**Таблица 3. Тяжесть изменений в цитологической картине в зависимости от наличия онкомаркеров, n = 23 (n, %)****Table 3. Severity of changes in the cytological status depending on the presence of oncomarkers, n = 23 (n, %)**

| Цитологическая картина | Всего*    | Онкомаркеры обнаружены** | Онкомаркеры не обнаружены** | p     |
|------------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| NILM                   | 15 (65,2) | 3 (20)                   | 12 (80)                     | 0,003 |
| ASCUS                  | 3 (13,0)  | 1 (33,3)                 | 2 (66,7)                    | 1,01  |
| LSIL                   | 4 (17,4)  | 2 (50)                   | 2 (50)                      | 0,48  |
| HSIL                   | 1 (4,4)   | 1 (100)                  | 0                           | 0,92  |
| Всего                  | 23 (100)  | 7 (30,4) *               | 16 (69,6) *                 | 0,02  |

Примечание: \* — доля рассчитана от общего количества пациенток в группе обследованных, \*\* — доля рассчитана от количества пациенток с соответствующим поражением ШМ.

Note: \* — share of the total number of patients in the studied group, \*\* — share of the number of patients with the corresponding cervical lesion.

образом: у 16 из 23 (69,6%) женщин онкомаркеры не выявлены, у 7 (30,4%) — выявлены (p = 0,02) (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что с увеличением тяжести поражения ШМ увеличивалась доля пациенток с онкомаркерами с 20% при NILM до 100% при HSIL.

Соотношение между интенсивностью экспрессии онкомаркеров Ki-67/p16 и степенью поражения ШМ представлено в табл. 4.

При анализе экспрессии Ki-67/p16 слабое окрашивание (1+) наблюдалось у 5 (21,7%) пациенток. Диффузно-положительное окрашивание 2+ и 3+ наблюдалось у 2 (8,8%, p = 0,05) — по одному случаю при LSIL(25%, 1/3) и HSIL(100%, 1/1) соответственно.

При нормальной цитологической картине (NILM) частота отрицательных результатов окрашивания на онкомаркеры была статистически значимо выше по сравнению с положительным окрашиванием — 80% против 20%, p = 0,003.

Кроме того, выявлены различия в уровнях вирусной ДНК в зависимости от наличия онкомаркеров (табл. 5).

Более высокая статистически значимая вирусная нагрузка была выявлена для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 67 типы) при обнаружении онкомаркеров по сравнению без них. Построенная модель логит-регрессии, представленная на рис. 1, описывает ассоциацию количества ДНК ВПЧ А9 и выявления онкомаркеров ( $X^2 = 8,64$ ; p = 0,003; чувствитель-

ность — 100%, специфичность — 89%).

Таким образом, с увеличением тяжести поражения ШМ увеличивается доля пациенток с онкомаркерами (с 20% при NILM до 100% при HSIL), причем интенсивность экспрессии Ki-67/p16 является средней (2+) у 25% пациенток с LSIL и высокой (3+) у 100% с HSIL. Более высокая статистически значимая вирусная нагрузка определяется в группе ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) при обнаружении онкомаркеров по сравнению с их отсутствием, подтвержденная моделью логит-регрессии с чувствительностью 100% и специфичностью 89%. Однако малое число наблюдений в данном исследовании следует считать ограничением для интерпретации полученных результатов.

### Обсуждение

Согласно результатам проспективных клинических испытаний, высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР может быть маркером прогрессирования предраковых состояний [7]. Количественные характеристики вирусной нагрузки в настоящем исследовании имели среднее значение 5,53 lg ВПЧ ВКР/10<sup>5</sup> клеток с наибольшим показателем для 16 типа — 5,55 lg ВПЧ ВКР/10<sup>5</sup> клеток. Высокая вирусная нагрузка, по данным Л.И. Короленковой (2011), отмечается у 89% беременных [8].

В литературе отмечается, что наблюдается большой разброс количественных значений вирусной нагрузки ВПЧ 16 от цитологической нормы до степени CIN 2. Так, по данным исследователей из Нидер-

**Таблица 4. Соотношение между выраженностью экспрессии онкомаркеров Ki-67 и p16 и степенью поражения шейки матки, n = 23****Table 4. Correlation between the expression of oncomarkers Ki-67 and p16 and the degree of cervical lesion, n = 23**

| Ki-67/p16 | NILM, n (%) | ASCUS, n (%) | LSIL, n (%) | HSIL, n (%) | Всего, n = 23 |
|-----------|-------------|--------------|-------------|-------------|---------------|
| -         | 12 (80,0)   | 2 (66,7)     | 2 (50,0)    | 0 (0,0)     | 16 (69,6)     |
| 1+        | 3 (20,0)    | 1 (33,3)     | 1 (25,0)    | 0 (0,0)     | 5 (21,7)      |
| 2+        | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 1 (25,0)    | 0 (0,0)     | 1 (4,4)       |
| 3+        | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)     | 1 (100)     | 1 (4,4)       |
| Всего     | 15 (100)    | 3 (100)      | 4 (100)     | 1 (100)     | 23 (100)      |

**Таблица 5. Сравнительный анализ содержания вирусной ДНК в зависимости от наличия онкомаркеров, n = 23 (lg/10<sup>5</sup> клеток М (SD))**

**Table 5. Comparative analysis of the content of viral DNA depending on the presence of oncomarkers, n = 23 (lg/10<sup>5</sup> cells M (SD))**

| Параметры оценки вирусной ДНК | Онкомаркеры обнаружены, n = 9 | Онкомаркеры не обнаружены, n = 14 | P     |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Кол-во ДНК ВПЧ А9             | 6,13 (1,71)                   | 4,1 (0,32)                        | 0,01  |
| Кол-во ДНК ВПЧ А7             | 5,46 (1,47)                   | 2,8 (0,32)                        | 0,001 |
| Кол-во ДНК ВПЧ А5 (51 тип)    | 5,52 (1,79)                   | 5,5 (1,54)                        | 0,97  |
| Кол-во ДНК ВПЧ 16 типа        | 5,84 (1,23)                   | 4,25 (1,17)                       | 0,2   |
| Кол-во ДНК ВПЧ сумм.          | 6,09 (1,42)                   | 4,79 (1,12)                       | 0,02  |

Примечание: А9 — 16, 31, 33, 35, 52, 58 типы; А7 — 18, 39, 45, 59, 67 типы.

Note: А9 — types 16, 31, 33, 35, 52, 58; А7 — types 18, 39, 45, 59, 67.

ландов (P. Snijders et al., 2006), диапазон вирусной нагрузки ВПЧ 16 составляет от 0,6 до 11,6 копий/клетку. В той же публикации выявленный диапазон ВПЧ 31 составлял 3,3–23,4, а ВПЧ 33 — 10,9–83,7. В другой публикации диапазон по ВПЧ 16 отмечается от 0,02 до 4,19 копий/клетку. Видимо, по причине значительных расхождений в количественном диапазоне в руководствах лишь упоминается необходимость определения вирусной нагрузки, но значения не приводятся. Необходимо иметь в виду, что разные типы онкогенных ВПЧ характеризуются различными диапазонами вирусной нагрузки. Согласно результатам исследования M. Marks et al. (2011), хотя численные значения вирусной нагрузки ВПЧ 16 не были связаны с элиминацией вируса, но ее уменьшение более чем на 2 порядка между 2 посещениями врача (6–12 месяцев) стало полезным прогностическим фактором элиминации вируса, то есть диагностики транзитной инфекции [9]. В более ранней работе шведских исследователей (N. Ylitalo et al., 2000) отмечается, что методом количественной ПЦР продемонстрирована последовательно нарастающая вирусная нагрузка ВПЧ 16 уже за 13 лет до постановки диагноза РШМ. Эти же авторы констатируют, что примерно у 25% женщин

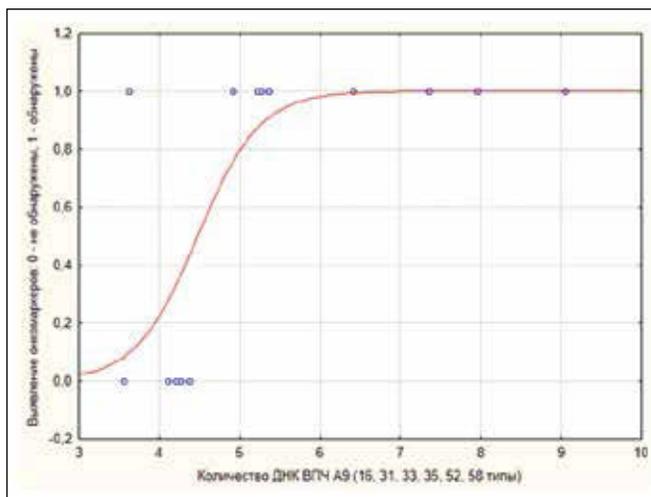
с высокой вирусной нагрузкой до 25-летнего возраста в течение 15 лет развивался РШМ.

Оценка уровня экспрессии белка Ki-67 характеризует интенсивность клеточной пролиферации и используется для определения выраженности роста определенных популяций клеток, при этом доля Ki-67-позитивных опухолевых клеток обычно коррелирует с клиническим течением заболевания [10]. Уровень p16 коррелирует с повышенной экспрессией онкогенной мРНК вируса папилломы человека Е6/Е7 [11]. Мета-анализ семи исследований с участием 2628 небеременных пациенток показал чувствительность и специфичность определения экспрессии Ki-67/p16 для сортировки аномальных результатов цитологического мазка 91 и 64% соответственно при CIN3 и РШМ и, как утверждают авторы, может быть надежным вспомогательным методом для их выявления [12].

Однако сообщения о возможности применения этих маркеров в клинической практике при ведении беременных с выявленной CIN в доступной литературе единичны. Нами у беременных выявлены онкомаркеры Ki-67 и p16 у 30,4% (7/23, p = 0,02) и у 69,6% (16/23) они отсутствовали. Показано, что с увеличением тяжести поражения ШМ увеличивалась доля пациенток с онкомаркерами с 20% при NILM до 100% при HSIL. При анализе экспрессии Ki-67/p16 слабое окрашивание (1+), наблюдалось у 5 (21,7%) пациенток. Диффузно-положительное окрашивание 2+ и 3+ наблюдалось у 2 (8,8%, p = 0,05) — по одному случаю при LSIL (25%, 1/3) и HSIL (100%, 1/1) соответственно.

При нормальной цитологической картине (NILM) частота отрицательных результатов окрашивания на онкомаркеры была статистически значимо выше по сравнению с положительным окрашиванием — 80 против 20%, p = 0,003. Выявление онкомаркеров у женщин с NILM может свидетельствовать о наличии ложноотрицательных результатов цитологического исследования и требует дополнительного обследования. Полученные данные совпадают с указанием в литературе на частоту ложноотрицательных результатов до 27% [13]. Диагностические характеристики цитологического исследования для обнаружения CIN1+ по сравнению с гистологическим диагнозом по данным H. Nishio et al. (2018) составляют: чувствительность — 95,2%, специфичность — 32,1% [14].

При анализе проведенных другими авторами исследований обращает на себя внимание тот факт,



**Рисунок 1. Ассоциация количества ДНК ВПЧ ВКР А9 и выявления белков-онкомаркеров Ki-67 и p16**

**Figure 1. Association of the amount of DNA HPV high cancerogenic risk A9 and the detection of oncomarker proteins Ki-67 and p16**

что экспрессия Ki-67 и p16 у беременных наблюдается в менее глубоких слоях плоского эпителия CIN, чем у небеременных женщин. В отличие от позитивного окрашивания для Ki-67 и p16 у небеременных женщин с CIN2-3, у беременных выраженность окраски существенно варьирует и ниже, чем у небеременных. Соответственно, корреляция между экспрессией Ki-67/p16 и степенью CIN более выражена у небеременных женщин, в то время как у беременных корреляция со степенью дисплазии низкая. Эти результаты, по мнению авторов, могут указывать на то, что беременность препятствует экспрессии клеточных белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, а также процессу канцерогенеза, вызванного ВПЧ ВКР [15].

В то же время выявлены различия в уровнях вирусной ДНК в зависимости от наличия онкомаркеров. Более высокая статистически значимая вирусная нагрузка была отмечена для групп ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) — 6,13 (1,71) — при наличии онкомаркеров,  $p = 0,01$  против 4,1 (0,32) при их отсутствии и ДНК ВПЧ А7 (18, 39, 45, 59, 67 типы) — 5,46 (1,47) против 2,8 (0,32) соответственно,  $p = 0,001$ . Логит-регрессионная модель описала достоверную ассоциацию количества ДНК ВПЧ А9 и выявления белков-онкомаркеров ( $X^2 = 8,64$ ;  $p = 0,003$ ). Ученые утверждают, что усиленная экспрессия p16 напрямую связана с онкогенной активностью ВПЧ ВКР, что совпадает с результатами настоящего исследования: в работе N. Izadi-Mood et al. (2012), в 10% из проанализированных образцов нормальных тканей ШМ было обнаружено положительное окрашивание на p16, значительное увеличение избыточной экспрессии этого белка наблюдалось в 82% случаев при CIN1, в 90% — при CIN2-3 или РШМ [16]. По мнению Y. Li. et al. (2019), сочетание оценки нагрузки ДНК ВПЧ с интенсивностью окрашивания Ki-67 и p16 может повысить чувствительность диагностики поражения CIN и предсказать исход CIN2 с большей вероятностью у пациентов с инфекцией ВПЧ16 и/или 58 типов [17].

Ввиду отсутствия однозначного мнения о том, в какой мере изменения экспрессии Ki-67 и p16 отражают информацию об эволюции CIN во время беременности, необходимо проведение дальнейших исследований для получения данных, позволяющих осуществлять соответствующую интерпретацию выявленных феноменов.

### Выводы

Увеличение тяжести поражения ШМ характеризуется присутствием онкомаркеров Ki-67/p16, причем интенсивность их экспрессии увеличивается со средней (2+) у пациенток при LSIL и до высокой (3+) при HSIL.

При обнаружении онкомаркеров Ki-67/p16 по сравнению с их отсутствием отмечается более высокая статистически значимая вирусная нагрузка для группы ДНК ВПЧ А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы), подтвержденная моделью логит-регрессии с чувствительностью 100% и специфичностью 89%. Это свидетельствует о возможности использования этих маркеров в прогнозе прогрессирования поражений шейки матки. Однако малое число наблюдений в данном исследовании следует считать ограничением для интерпретации полученных результатов и требует дальнейшего изучения.

**Бибнева Т.Н.**

<https://orcid.org/0000-0003-1095-2008>.

**Дикке Г.Б.**

<https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>.

### ЛИТЕРАТУРА

- Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol // *Systematic Reviews*. — 2017. — Vol. 6 (1). — P. 56. DOI: 10.1186/s13643-017-0443-5
- Al-Halal H., Kezouh A., Abenhaim H. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: A population-based study on 8.8 million births // *Arch Gynecol Obstet*. — 2012. — Vol. 287 (2). DOI: 10.1007/s00404-012-2475-3
- Beharee N., Shi Z., Wu D., Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women // *Cancer Med*. — 2019. — Vol. 8 (12). — P. 5425–5430. DOI: 10.1002/cam4.2435
- Mailath-Pokorny M., Schwameis R., Grimm C., Reinthaller A., Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2016. — Vol. 16. — P. 74. DOI: 10.1186/s12884-016-0861-8
- Shiping Z., Lushan Z.Q. et al. Progress in diagnosis and treatment of pregnancy complicated with cervical cancer // *J Pract Med*. — 2018. — Vol. 25 (4). — P. 400–402.
- Hellman K., Lindquist D., Ranheim C., Wilander E., Andersson S. Human papillomavirus, p16(INK4A), and Ki-67 in relation to clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina // *Br J Cancer*. — 2014. — Vol. 110 (6). — P. 1561–1570. DOI: 10.1038/bjc.2014.32
- Xi L.F., Hughes J.P., Castle P.E. et al. Viral load in the natural history of human papillomavirus type 16 infection: a nested case-control study // *J Infect Dis*. — 2011. — Vol. 203 (10). — P. 1425–1433. DOI: 10.1093/infdis/jir049
- Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN 2-3 / преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных // *Акушерство и гинекология*. — 2011. № 5. — С. 68–74.
- Marks M., Gravitt P.E., Utaipat U. et al. Kinetics of DNA load predict HPV 16 viral clearance // *J Clin Virol*. — 2011. — Vol. 51 (1). — P. 44–49. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.01.011
- Calil L.N., Edelweiss M.I., Meurer L. et al. p16 INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection // *Pathol. Res. Pract*. — 2014. — Vol. 210. — P. 482–487.
- Tornesello M.L., Buonaguro L., Rossi G.P., Buonaguro F.M. Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical Intraepithelial neoplasia and cancer // *Biomed. Res. Int*. — 2013. — 519619. DOI: 10.1155/2013/519619
- Chen C.C., Huang L.W., Bai C.H., Lee C.C. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis // *Ann Saudi Med*. — 2016. — Vol. 36 (4). — P. 245–251. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.245
- Castillo M., Astudillo A., Clavero O., Velasco J., Ibáñez R., de Sanjosé S. Poor Cervical Cancer Screening Attendance and False Negatives. A Call for Organized Screening // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11 (8). — P. e0161403. DOI: 10.1371/journal.pone.0161403
- Nishio H., Iwata T., Nomura H., Morisada T., Takeshima N., Takano H., Sasaki H., Nakatani E., Teramukai S., Aoki D. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study // *Jpn J Clin Oncol*. — 2018. — Vol. 48 (6). — P. 522–528. DOI: 10.1093/jjco/hyy050
- Ciavattini A., Sopracordevole F., Di Giuseppe J. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression // *Oncol. Lett*. — 2017. — Vol. 13 (1). — P. 301–306. DOI: 10.3892/ol.2016.5441
- Izadi-Mood N., Asadi K., Shojaei H. et al. Potential diagnostic value of P16 expression in premalignant and malignant cervical lesions // *J Res Med Sci*. — 2012. — Vol. 17 (5). — P. 428–433.
- Li Y., Liu J., Gong L. et al. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions // *Virol J*. — 2019. — Vol. 16. — P. 117. DOI: 10.1186/s12985-019-1225-6

**Источник финансирования: исследование проведено при поддержке Программы РУДН «5-100».**

УДК 314.322

**О.В. ЯКОВЛЕВА, А.Г. ЯЩУК, А.В. МАСЛЕННИКОВ, А.А. ТЮРИНА, Р.Р. ЗАГИДУЛЛИНА**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

## Эффективность серкляжа для профилактики преждевременных родов в зависимости от используемого шовного материала

**Контактная информация:****Яковлева Ольга Владимировна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО**Адрес:** 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.:** +7-927-637-75-00, **e-mail:** olga-gynecologufa@mail.ru

**Цель исследования** — сравнить эффективность серкляжа для снижения частоты преждевременных родов при использовании нерассасывающегося шовного материала в виде плетеной шелковой нити (4 мм) и плетеной ленты (5 мм), а также выявить частоту осложнений при их применении.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезней и родов, а также проанализирован собственный опыт наложения серкляжа различными шовными материалами у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Всего обследовано 157 пациенток. Были оценены исходы беременностей, неонатальные исходы и осложнения после наложения шва.

**Результаты.** Всего 157 женщинам был наложен серкляж на сроках гестации от 14 до 23 недель. Не было достоверной разницы в выборе шовного материала относительно срока беременности. Серкляж нитью выполнен 92 пациенткам (58,6%) — 1 группа и 65 пациенткам наложен шов лентой (41,4%) — 2 группа. Преждевременные роды произошли у 28 пациенток 2 группы сравнения (18%) и 45 пациенток 1 группы (29%). Срок беременности при преждевременных родах был сопоставим в обеих группах.

**Выводы.** Установлено, что преждевременные роды после серкляжа с использованием плетеной ленты происходили реже, чем с использованием плетеной шелковой нити. Не было выявлено существенных различий в неонатальных исходах в группах сравнения. Осложнения после серкляжа, такие как прорезывание швов и разрыв шейки матки, встречались только в группе женщин, прооперированных с применением плетеной шелковой нити.

**Ключевые слова:** серкляж шейки матки, серкляжная лента, серкляжная нить, преждевременные роды.

(Для цитирования: Яковлева О.В., Ящук А.Г., Масленников А.В., Тюрина А.А., Загидуллина Р.Р. Эффективность серкляжа для профилактики преждевременных родов в зависимости от используемого шовного материала. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 30-33)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-30-33

**O.V. YAKOVLEVA, A.G. YASHCHUK, A.V. MASLENNIKOV, A.A. TYURINA, R.R. ZAGIDULLINA**

Bashkir State Medical University, Ufa

## Effectiveness of cerclage for the prevention of premature birth depending on the suture material used

**Contact details:****Yakovleva O.V.** — post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with an IDPO course**Address:** 3 Lenin St., Russian Federation, Ufa, 450000, **tel.:** +7-927-637-75-00, **e-mail:** olgayakov-leva@mail.ru

**The purpose** — to compare the effectiveness of cerclage to reduce the frequency of preterm birth when using non-absorbable suture material in the form of a braided silk thread (4 mm) and a braided tape (5 mm), as well as to identify the frequency of complications when using them.

**Material and methods.** A retrospective analysis of cases and childbirth was conducted, as well as the analysis of own experience of applying cerclage with various suture materials in patients with isthmic-cervical insufficiency. A total of 157 patients were examined. Pregnancy outcomes, neonatal outcomes, and post-suture complications were evaluated.

**Results.** 157 women were given cerclage at gestation periods of 14 to 23 weeks. There was no significant difference in the choice of suture material relative to the duration of pregnancy. Cerclage with thread was performed in 92 patients (58,6%) — group 1 and 65



patients were sutured with tape (41,4%) — group 2. Preterm birth occurred in 28 patients of the 2nd comparison group (18%) and 45 patients of the 1st group (29%). The duration of pregnancy in preterm birth was comparable in both groups.

**Conclusions.** The study found that preterm birth after cerclage using a braided tape occurred less frequently than with the use of a braided silk thread. There were no significant differences in neonatal outcomes in the comparison groups. Complications after cerclage, such as suture and cervical rupture, were found only in the group of women who underwent surgery using a woven silk thread.

**Key words:** cerclage of the cervix, cerclage tape, cerclage thread, premature birth.

**(For citation:** Yakovleva O.V., Yashchuk A.G., Maslennikov A.V., Tyurina A.A., Zagidullina R.R. Effectiveness of cerclage for the prevention of premature birth depending on the suture material used. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 30-33)

Серкляж шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) выполняется в акушерско-гинекологической практике с целью снижения риска преждевременных родов. Проведено немало исследований, продемонстрировавших положительные результаты серкляжа шейки матки у женщин с укорочением длины шейки матки, в том числе у женщин с преждевременными родами в анамнезе [1–4]. Существует несколько хирургических методов наложения шва, но наиболее часто используются методы по Макдональду и Широкарку [5]. В многочисленных исследованиях была выявлена взаимосвязь некоторых факторов, влияющих на эффективность серкляжа, например длина шейки матки, срок беременности, наличие пролабирования плодных оболочек, беременность двойней и др. [5–7]. Но имеется лишь ограниченное количество исследований, в которых оценивали технические аспекты серкляжа, а именно — виды шовного материала [8, 9]. Также до настоящего времени нет ни одно исследование, в котором бы изучалось влияние вида шовного материала на развитие инфекционных осложнений серкляжа.

Цель исследования — сравнить эффективность плетеной нити (4 мм) и плетеной ленты (5 мм) в профилактике преждевременных родов у пациенток при выполнении им серкляжа. Также сравнивались показатели осложнений серкляжа и неонатальных исходов между группами, прооперированными с использованием различных шовных материалов.

#### Материал и методы

Исследование проведено на базе гинекологических и родильных отделений ГKB № 8, Клиники БГМУ и Клиники «Семья» г. Уфа с 2015 по 2020 гг. и было направлено на сравнение эффективности использования нерассасывающегося шовного материала в виде плетеной шелковой нити (4 мм) и плетеной ленты (5 мм) в снижении преждевременных родов при выполнении серкляжа. Также выявлялась частота осложнений при применении каждого вида шовного материала. Проведен ретроспективный анализ историй болезней и родов, а также собственного опыта ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и наложением серкляжа на шейку матки. В исследование вошли 157 пациенток, которым на сроке от 14 до 23 недель беременности был наложен лечебный или профилактический серкляж на шейку матки. Показанием к оперативному вмешательству у всех пациенток было укорочение шейки матки (менее 25 мм), подтвержденное при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Были обследованы пациентки с одноплодной беременностью, возраст которых варьировал от 22 до 37 лет. Пациентки были разделены

на 2 группы. В первую группу вошли 92 пациентки, которым серкляж был выполнен нитью (58,6 %), вторая группа — 65 пациенток с серкляжем лентой (41,4%). В ходе исследования проводилось сравнение исходов беременностей и неонатальных исходов в обеих группах. Оценивали срок беременности при наложении шва и во время родов, количество преждевременных родов в двух группах сравнения, а также наличие преждевременных родов у пациенток в анамнезе. Была проведена оценка срока гестации в зависимости от использованного шовного материала с применением корреляционного анализа. Сравнили выбор техники наложения шва в 2 группах. Также проводилась оценка показателей неонатального исхода: оценка по шкале Апгар и частоты госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии. Была оценена частота осложнений серкляжа, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек, смещение и прорезывание шва, разрыв шейки матки. Статистическая обработка полученных материалов выполнена с применением программы Statistica for Windows 6. Для сравнения номинальных и дихотомических переменных использованы критерии Вилкоксона и Краскала — Уоллиса, для категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Для проверки гипотез использовался уровень значимости 5%. Для изучения наблюдаемых различий в присутствии нескольких ковариат использовалась многомерная логистическая регрессия.

#### Результаты

Всего 157 женщинам был наложен серкляж на шейку матки на сроках от 12 до 23 недель беременности. Показанием к наложению серкляжа у 123 пациенток было прогрессирующее укорочение шейки матки (менее 25 мм) при ультразвуковом исследовании, а у 34 пациенток помимо укорочения шейки матки были потери второй половины беременности в анамнезе, причем в группе пациенток, прооперированных с использованием плетеной ленты, таких женщин было в два раза больше. Всем пациенткам до наложения шва были проведены необходимые клинико-лабораторные исследования и исключены инфекции, дисбиотические изменения половых путей, регулярная родовая деятельность, разрыв плодных оболочек. Пациентки были разделены на две группы. Серкляж нитью выполнен 92 пациенткам (58,6 %) — 1 группа сравнения и 65 пациенткам наложен шов лентой (41,4%) — 2 группа сравнения. Не выявлено существенной разницы в возраст пациенток сравниваемых групп. Средний возраст пациенток 1 группы составил 23 года (20–32), второй группы — 24,5 года (20–35). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем в обеих группах составил

**Таблица 1. Характеристики групп сравнения**  
**Table 1. Characteristics of comparison groups**

|   | 1 группа пациенток<br>(n = 92) | 2 группа пациенток<br>(n = 65) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Возраст пациентки (лет)   | 23 (20–32)                     | 24,5 (30–35)                   |
| ИМТ (индекс массы тела) кг/м <sup>2</sup>                               | 28 (25,3; 30,1)                | 29 (26,1; 32,2)                |
| Длина шейки матки при ультразвуковом исследовании до наложения шва (мм) | 22 (20,7; 23,1)                | 22 (20,3; 24,2)                |
| Срок беременности при наложении шва (недели)                            | 17,4 (16,3; 18,6)              | 16,1 (15,5; 18,1)              |
| Срок родов (недели)   | 31,5 (28,3; 36,1)              | 32,7(29,1; 38,1)               |
| Преждевременные роды в анамнезе (количество пациенток)                  | 13 (14,1%)                     | 21 (32,3%)                     |

30,3 (26,5; 34,2). Не было выявлено закономерности в частоте использования того или иного шовного материала соответственно сроку беременности и выборе какого-либо конкретного метода (швы были наложены по методу Широкарка и Макдональда). Средний срок беременности при наложении шва на шейку матки составил 18,4 недели, а средний срок родов — 34,6 недели (табл. 1).

Не было выявлено достоверной разницы в сроке беременности при размещении серкляжа и сроке родов у женщин обеих групп сравнения (рис. 1).

Преждевременные роды до 37 недель у пациенток второй группы встречались реже. Преждевременные роды произошли у 28 пациенток с плетеной лентой (18%) и 45 пациенток с плетеной шелковой нитью (29%), различия по данному признаку оказались статистически значимыми (табл. 2).

Анализ наличия осложнений во время наложения шва и в послеоперационном периоде также показал значимые различия в группах сравнения. У одной из пациенток 1 группы во время преждевременных родов на сроке 24 недели и при позднем ее обращении в стационар произошел разрыв шейки матки с частичной ее ампутацией (рис. 2). Прорезывание (смещение) шва произошло у 8 пациенток с шелковой нитью (5,1%), что потребовало повторного на-

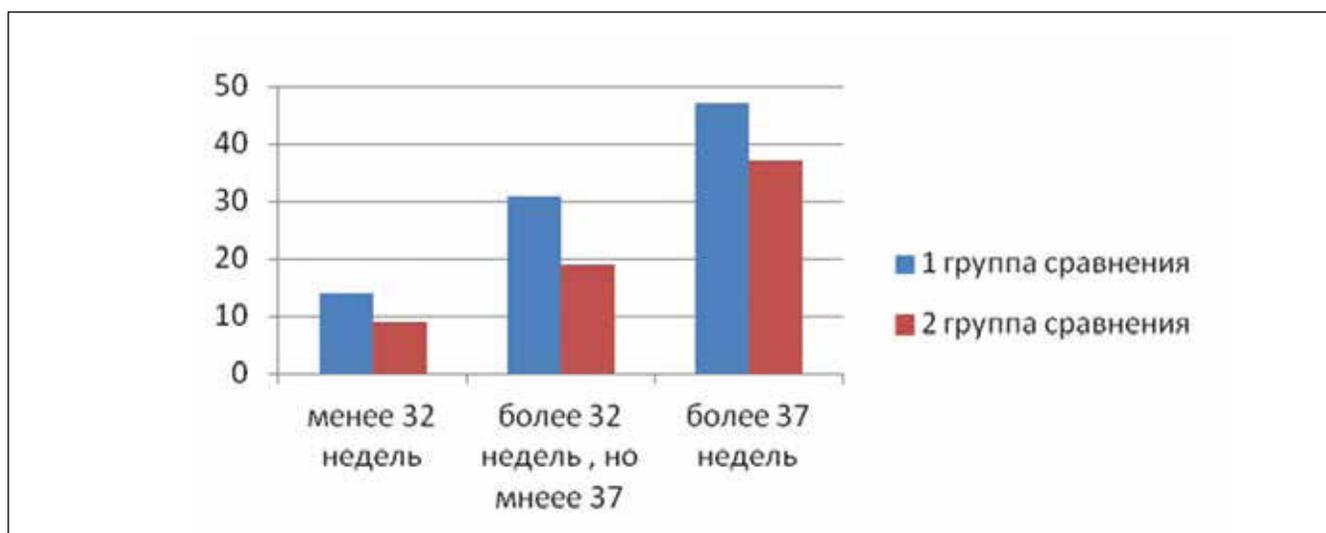
ложения шва. Другие осложнения серкляжа, такие как хориоамнионит, формирование шеечно-вагинального свища, не были обнаружены в группах сравнения.

У пациенток двух групп не было различий в отношении неонатальных исходов родов, таких как вес ребенка при рождении, оценка по шкале Апгар или частоты госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (табл. 2).

#### Выводы

Таким образом, в нашем исследовании показано, что преждевременные роды после серкляжа с использованием плетеной ленты (5 мм) происходили реже, несмотря на то, что преждевременные роды в анамнезе встречались в два раза чаще в данной группе пациенток. Этот факт говорит о меньшем риске потери беременности при использовании плетеной ленты в качестве шовного материала. Осложнения после серкляжа, такие как прорезывание швов и разрыв шейки матки, в нашем исследовании встречались только в группе женщин, прооперированных с применением плетеной шелковой нити и не наблюдались в группе с плетеной лентой. Предполагаемое, но до конца не доказанное преимущество использования ленты по сравнению с плетеной

**Рисунок 1. Срок родов в группах сравнения**  
**Figure 1. Term of birth in comparison groups**



**Таблица 2. Исход родов, неонатальный исход, осложнения серкляжа в группах сравнения**  
**Table 2. Birth outcome, neonatal outcome, cerclage complications in comparison groups**

| Параметры   | 1 группа пациенток<br>(n = 92) | 2 группа пациенток<br>(n = 65) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Частота преждевременных родов (n)   | 45 (29%)                       | 28 (18%)                       |
| Частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ)(n) | 48                             | 34                             |
| Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар (баллов)                          | 6–7                            | 6–7                            |
| Масса новорожденных (грамм)   | 2800 (1600; 3200)              | 2950 (1740; 3320)              |
| Разрыв шейки матки после серкляжа (n)   | 1                              | 0                              |
| Прорезывание швов (n)   | 8                              | 0                              |

*Примечание: n — количество женщин или новорожденных.*  
*Note: n — number of women or newly borns.*

нитью относительно послеоперационных осложнений может состоять в том, что она лучше распределяет натяжение в ткани.

Исследование проводилось на базе трех стационаров, где мы постарались отобрать равное количество медицинских карт, чтобы минимизировать вариабельность методик наложения швов. Ограничением данного исследования является малый объем выборки, что требует дальнейшего изучения.

**Яковлева О.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0429-236>

**Ящук А.Г.**

<https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

**Масленников А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-1349-747X>

**Тюрина А.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-6657-8081>

**Загидуллина Р.Р.**

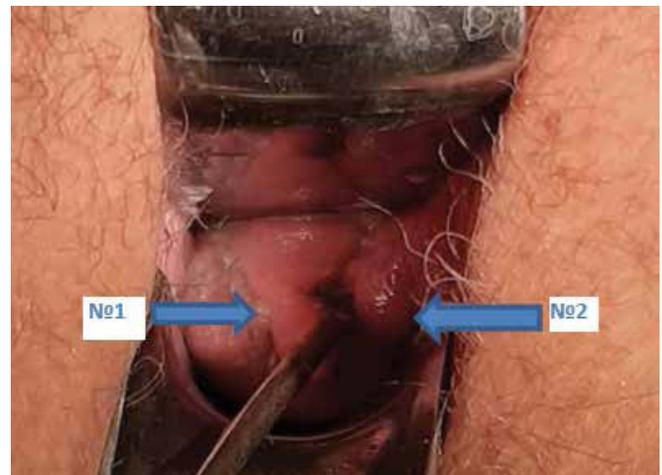
<https://orcid.org/0000-0002-7121-2348>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Szmulewicz C., Neveu M.E., Vigoureux S., Fernandez H., Capmas P. Emergency vaginal cervico-isthmic cerclage // J Gynecol Obstet Hum Reprod. — 2019. — Vol. 6 (48). — P. 391–394. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.03.023
- Насырова С.Ф., Зиганшин А.М., Вдовина Т.Р. О методах диагностики состояния шейки матки у больных с посттравматическими нарушениями // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6. — С. 237.
- Berghella V., Ciardulli A., Rustan O.A. et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2017. — Vol. 5 (50). — P. 569–577.
- Фролов А.Л., Кулавский В.А., Никифорова М.В. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности // Мать и дитя в Кузбассе. — 2014. — № 3 (58). — С. 54–56.
- Basbug A., Bayrak M., Doğan O., Ellibeş Kaya A., Goynumer G. McDonald versus modified Shirodkar rescue cerclage in women with prolapsed fetal membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. — 2020. — Vol. 7 (33). — P. 1075–1079. DOI: 10.1080/14767058.2018.1514378

**Рисунок 2. Шейка матки после ее разрыва. Стрелкой № 1 указан сохранный участок шейки матки, стрелкой № 2 — слизистая влагалища**

**Figure 2. The cervix after rupture. Arrow 1 indicates the saved area of the cervix, arrow 2 — the vaginal mucosa**



- Monsanto S.P., Daher S., Ono E., Pendelowski K.P.T., Trainá É., Mattar R., Tayade C. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency // Am J Obstet Gynecol. — 2017. — Vol. 4 (217). — P. 455.e1–455.e8.
- Яковлева О.В., Ящук А.Г., Тюрина А.А., Масленников А.В., Тюрина А.В. Опыт хирургической коррекции анатомической недостаточности шейки матки вне беременности // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 97–101.
- Yuka Sato, Nobuhiro Hidaka, Takahiro Nakano, Saki Kido, Masahiro Hachisuga, Yasuyuki Fujita, Kiyoko Kato. Efficacy of an Emergency Cervical Cerclage Using Absorbable Monofilament Sutures // Pregnancy. — 2018. — Vol. 4 (20). — P. 430–438. DOI: 10.1155/2018/4049792
- Vincenzo B., Jeff M.S., John O., Gary H., Jay D.I., Jeanne S.S., Annette Perez-Delboy, Deborah A. Suture type and ultrasound-indicated cerclage efficacy // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. — 2012. — Vol. 11 (25). — P. 2287–2290. DOI: 10.3109/14767058.2012.688081

УДК 611.69

**А.М. ЖУМАКАЕВА<sup>1</sup>, Е.И. ЖАППАРОВ<sup>1</sup>, Н.А. ШАНАЗАРОВ<sup>2</sup>, С.В. ЗИНЧЕНКО<sup>3</sup>, Н.К. СЕЙДАЛИН<sup>2</sup>,  
Г.О. АРИПЖАНОВА<sup>2</sup>, А.Ф. ХАЛИРАХМАНОВ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup>Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

## Молекулярно-генетический полиморфизм рака молочной железы

### Контактная информация:

**Халирахманов Айрат Файзелгайянович** — кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения медико-санитарной части, старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии

**Адрес:** 420043, г. Казань, ул. Чехова, д. 1а., **тел.:** +7-929-722-33-34, **e-mail:** ai.bolit@mail.ru

*Рак молочной железы (РМЖ) по показателям заболеваемости и смертности во всем мире занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний. Значительно увеличились показатели продолжительности жизни пациентов благодаря развитию современных методов лечения, таких как таргетная терапия, гормоно- и иммунотерапия. Такого рода лечение стало доступно в результате изучения молекулярно-генетических особенностей РМЖ и появлению новых диагностических методов детекции молекулярных структур. В настоящее время протоколы лечения РМЖ периодически обновляются и изменяются согласно результатам современных исследований и появлению нового спектра таргетных препаратов и новых мишеней воздействия лекарственных средств. В данном обзоре обобщены достижения современной медицины в области молекулярной генетики и особенности патогенеза РМЖ, такие как люминальные типы РМЖ, андроген-положительные типы РМЖ, новые особенности гиперэкспрессии Her2/neu и Ki-67.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биологические подтипы, рецепторы эстрогена, прогестерона, андрогеновые рецепторы, Her2/neu, Ki-67, однонуклеотидные полиморфизмы.

**(Для цитирования:** Жумакаева А.М., Е.И. Жаппаров Е.И., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Сейдалин Н.К., Арипжанова Г.О., Халирахманов А.Ф. Молекулярно-генетический полиморфизм рака молочной железы. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 34-38)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-34-38

**A.M. ZHUMAKAEVA<sup>1</sup>, E.I. ZHAPPAROV<sup>1</sup>, N.A. SHANAZAROV<sup>2</sup>, S.V. ZINCHENKO<sup>3</sup>, N.K. SEYDALIN<sup>2</sup>,  
G.P. ARIPZHANOVA<sup>2</sup>, A.F. KHALIRAKHMANOV<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Multiprofile Medical Center, Nur-Sultan

<sup>2</sup>Hospital of Medical Center of the Executive office of the Kazakhstan President, Nur-Sultan

<sup>3</sup>Kazan (Volga) Federal University, Kazan

## Molecular-genetic polymorphism of breast cancer

### Contact details:

**Khalirakhmanov A.F.** — PhD (medicine), doctor of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Senior Lecturer of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology

**Address:** 1a Chekhov St., Russian Federation, Kazan, 420043, **tel.:** +7-929-722-33-34, **e-mail:** ai.bolit@mail.ru

*Breast cancer occupies a leading position worldwide in the structure of oncological diseases in terms of morbidity and mortality. The life expectancy of patients has increased significantly due to the development of modern treatment methods such as targeted therapy, hormone and immunotherapy. This kind of treatment became available as a result of studying the molecular genetic features of breast cancer and the emergence of new diagnostic methods for detecting molecular structures. Currently, breast cancer treatment protocols are periodically updated and changed according to the results of modern research and the emergence of a new spectrum of targeted drugs and new targets for the drugs. In this review, we summarized the achievements of modern medicine in the field of molecular genetics and the features of breast cancer pathogenesis, such as luminal types of breast cancer, androgen positive types of breast cancer, new features of Her2/neu and Ki-67 overexpression.*

**Key words:** breast cancer, biological subtypes, estrogen and progesterone receptors, androgen receptors, Her2/neu, Ki-67, single nucleotide polymorphisms.



(For citation: Zhumakaeva A.M., Zhapparov E.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V., Seydalin N.K., Aripzhanova G.P., Khalirakhmanov A.F. Molecular-genetic polymorphism of breast cancer. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 34–38)

Рак молочной железы является актуальной проблемой здравоохранения во все мире. Из числа женщин заболевших раком в 2018 г. у 24,2% (2 088 849 случаев) выявлен рак молочной железы. Среди женщин, погибших от рака в 2018 г., пациентки с диагнозом рак молочной железы составили 15,0% (629 679 случаев). Следует отметить, что количество впервые диагностированного РМЖ увеличивается в зависимости от региона и страны проживания. В Азии отмечается наибольшее количество впервые выявленного РМЖ — 911 014 случаев за 2018 г., тогда как в странах Евросоюза заболеваемость составляет 522 513 случаев, а в Северной Америке — 262 347 случаев [1]. В Республике Казахстан впервые выявленные случаи злокачественных новообразований в 2018 г. составили 34 629, из которых РМЖ — 4603 случая (13,2%) [2].

Недостаточное функционирование репродуктивной системы, раннее наступление менархе, частые прерывания беременностей, первые роды после тридцати лет, позднее наступление менопаузы, присутствие организма в длительном стрессе, применение гормональных противозачаточных препаратов, воздействие длительного ионизирующего излучения и факторов вредного производства (тяжелые металлы, асбест и др.) существенно повышают вероятность развития неопластического процесса в молочной железе. Среди этиологических факторов, способствующих возникновению рака молочной железы, большую роль играют наследственные нарушения, такие как мутации, ассоциированные с BRCA1 и BRCA2 [3, 4].

Показано, что в возрасте до 50 лет встречается до 25% всех случаев злокачественных поражений молочной железы и менее 5% случаев наблюдается в возрастной группе моложе 35 лет. Основной промежуток заболеваемости приходится на возраст 45–59 лет, тогда как заболеваемость злокачественными новообразованиями другой локализацией с возрастом увеличивается, достигая абсолютных значений к 70–80 годам [5–7]. Во многих странах показатель смертности снижается, в частности среди лиц молодой и средней возрастной категории, вследствие улучшения терапевтических подходов и совершенствования скрининговой системы. Однако РМЖ по-прежнему является главной причиной высокой летальности среди женского населения [8].

Высокая гетерогенность РМЖ делает принципиально важным аспектом молекулярную природу злокачественных клеток, которая связана с биологическим поведением опухоли и характеризует скорость их роста, способность к инвазии и метастазированию, а также оказывают влияние на прогноз заболевания [9, 10]. Процесс регуляции жизнедеятельности клеток молочной железы может активизироваться в результате внеклеточных сигналов, таких как факторы пролиферации клетки, некоторые стероидные гормоны, факторы, стимулирующие клеточную дифференцировку. А также существует многоуровневая система мониторинга процессов репликации внутри клетки [11].

Известно, что онкогены обеспечивают клеточный гомеостаз посредством баланса процессов

пролиферации и апоптоза. Нарушения экспрессии онкогенов и кодируемых ими ферментов, а также рецепторов и медиаторов способствует развитию неопластических процессов в молочной железе. Безусловно, идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза и пролиферации клеток будет способствовать как углубленному пониманию патогенеза опухолей молочной железы, так и совершенствованию диагностики и методов лекарственного воздействия [12].

Существуют неспецифические системы подавления клеточной пролиферации, так называемые гены-супрессоры опухоли, которые способны ограничивать рост и пролиферацию в злокачественных поражениях молочных желез. Основной функцией данных генов является кодирование белков RB (белок ретинобластомы) и p53 (белок p53). Торможение процессов чрезмерного роста опухолевых клеток, путем контроля интра- и экстраклеточных сигналов и включения механизма ингибирования клеточного цикла, обеспечивается благодаря онкосупрессорной функции белка ретинобластомы. Активация белка p53 возникает в результате возникновения повреждений в генетическом аппарате опухолевой клетки молочной железы и вызывает остановку клеточного деления в периоде G1, в результате запускается механизм репарации ДНК или апоптоза [13].

Наличие мутации в гене p53 также имеет первостепенное значение, поскольку при сопутствующих неблагоприятных прогностических факторах, таких как отрицательный гормональный статус, гиперэкспрессия Her2neu, высокий индекс пролиферации Ki-67, низкая степень дифференцировки, может привести к снижению показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Наибольшая частота мутации в гене p53 встречается при базальноподобном варианте (трижды негативном) РМЖ, которая составляет почти 90%, тогда как в других типах встречается она реже и колеблется в промежутке от 20 до 50% [14]. В крупном исследовании S.J. Done с соавт. с участием 6000 пациентов с РМЖ было показано, что мутация в гене p53 напрямую связана с плохим прогнозом РМЖ [15].

Клинические проявления и молекулярные профили РМЖ настолько разнородны, что ответ на проводимую одинаковую терапию может существенно различаться [16, 17].

При исследовании патогенетических механизмов развития опухолей молочной железы были установлены особенности течения рака молочной железы. Появившиеся в последнее десятилетие сведения указывают на необходимость выявления новых опухолевых маркеров, позволяющих персонифицировать лекарственную терапию по принципу «правильный маркер» правильное лекарство [18].

Серьезный прорыв был сделан С.М. Perou и Т. Sorlie с соавт. в 2000 г., которые при молекулярно-генетическом исследовании более 8000 пациентов определили основные тканевые маркеры, что позволило выделить биологические типы РМЖ в зависимости от экспрессии эстрогена, прогестеронов, Her2neu и Ki-67 [19].

Впервые была изучена взаимосвязь выделенных молекулярно-биологических маркеров рака молочной железы с показателями общей и безрецидивной выживаемости, которые оказались самыми высокими при гормонозависимых опухолях и наихудшими при опухолях с гиперэкспрессией Her2neu [20, 21].

Однако методы генетического анализа довольно трудоемкие и экономически затратные, что затрудняло применение их в ежедневной практической работе. Ситуация коренным образом изменилась после публикации в 2009 г. работы М.С.У. Cheang et al., в которой приводилось сравнение прогностической значимости методов генетического типирования и основных маркеров опухолей в результате иммуногистохимических методов исследования. Авторами было доказано соответствие подтипов опухоли на основании данных иммуногистохимического определения рецепторов эстрогена и прогестерона, Her2neu и Ki-67 с продемонстрированными ранее генетическими анализами [22, 23].

Результатом проведенных исследований стала разработка классификации рака молочной железы (Сант-Галлен, 2011 г.) [24]. В основу данной классификации были положены патогенетические особенности опухоли РМЖ: гормональный статус эстрогена, прогестерона, рецепторов тирозинкиназы Her2neu, индекса пролиферативной активности Ki-67 [25, 26].

Большая часть злокачественных опухолей женской репродуктивной сферы, в частности рак молочной железы, являются гормонозависимыми. Доказано, что повышенное содержание эстрогенов запускает процессы пролиферации и трансформации в опухолевую клетку, а также активирует канцерогенез [27, 28]. Гормонозависимый РМЖ встречается до 70% случаев, из которых около 15% составляет люминальный В фенотип. Люминальный подтип А и люминальный подтип В без экспрессии Her2neu характеризуются благоприятным течением. Her2neu позитивный подтип люминального В РМЖ отличаются худшим прогнозом и высокой вероятностью к метастазированию. Клиническими особенностями данной опухоли являются: молодой возраст, большой размер опухоли и частое поражение региональных лимфатических узлов. Также для него характерно наличие кластеров генов: HRAS, ERBB2, ESR1, CCNB1, CCNE1, MYBL, GRB7 [29].

При изучении семейства тирозинкиназных рецепторов было обнаружено четыре гомологичных белка: Her1 (EGFR/ErbB1), Her2 (ErbB2/Neu), Her3 (ErbB3) и Her4 (ErbB4). Тирозинкиназные рецепторы состоят из внеклеточного домена, одиночного гидрофобного трансмембранного сегмента и прилегающего к мембране внутриклеточного киназного домена с С-концевым хвостом [29]. Белки этого семейства синтезируются на мембране клетки и выполняют функцию передатчика каскада клеточных сигналов, а также контролируют рост и дифференцировку клеток эпителиального происхождения. В результате правильной работы тирозинкиназных белков происходит дальнейшая трансдукция сигнала с начала к мембрано-ассоциированным белкам (например, RAS, Src) и дальше к MAP-киназным каскадам с последующей передачей сигнала либо цитозольным субстратам, либо ядерным транскрипционным факторам [30–32].

В настоящее время Her2neu играет важную роль в канцерогенезе рака молочной железы. Активация Her2neu происходит при его гетеродимеризации с Her1 и Her3, и вследствие произошедших внекле-

точных реакции возникает аутофосфорилирование тирозиновых остатков внутрицитоплазматического домена и инициация различных сигнальных путей, где принципиальную роль играют MAPK (митоген активированные протеинкиназы), PI3K (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа) и PKC (протеинкиназа С) [33]. Димерные комплексы, которые содержат Her2neu, имеют наивысшую способность связываться с лигандом. Также, учитывая тот факт, что Her2neu находится в открытой конформации и имеет уникальную способность легко взаимодействовать с другими внеклеточными агентами, в результате этих реакции усиливается потенциал передачи клеточного сигнала. Например, гетеродимер HER2-HER3 в большей степени активирует PI3K-Akt каскад, играющий ключевую роль в выживании и дифференцировке опухолевых клеток. Более того, димеризация Her2neu вызывает нарушение локализации и деградацию ингибитора клеточного цикла, что также ведет к прогрессии клеточного цикла [34].

Относительно недавно стало известно, что около 30% Her2neu позитивных опухолей молочной железы имеет усеченную форму рецептора Her2neu (p95HER2) массой 100–115 kDa, содержащего несколько С-терминальных фрагментов. Таким образом, несмотря на потерю внеклеточного домена, Her2neu (p95HER2) имеет способность запускать процессы пролиферации через активацию нижестоящих мишеней. В таком случае применение антител против Her2neu будет недостаточно эффективным и может стать причиной резистентности к таргетным препаратам [35].

На сегодняшний день среди Her2neu положительных опухолей различают еще два подтипа. В одной подгруппе была выявлена высокая экспрессия EGFR. Вторая подгруппа отличалась высокой экспрессией кластера генов GATA3, BCL2 и ESR1, характерных для люминального типа [36]. Her2-положительные опухоли имеют также высокую частоту мутаций PTEN, RAS. Другие варианты семейства HER включают такие мутации, как HER2 и HER3 [37].

Таким образом, эпигенетические, генотоксические химические факторы внешней среды, терминальные мутации в генах приводят к нарушениям в механизме передачи клеточных сигналов, и как следствие происходит онкогенная перестройка клеток молочной железы [38].

Амплификация Her2neu ассоциируется с повышенной клеточной пролиферацией, усиленным ангиогенезом, сниженной способностью к апоптозу и высоким потенциалом к метастазированию. Гиперэкспрессия Her2neu является независимым прогностическим фактором более частого развития метастазов в головной мозг от 25 до 53% случаев, а также коррелирует с отсутствием экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли [39].

В последние годы появились публикации, в которых описываются экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) при люминальном В типе РМЖ. Андрогеновые рецепторы относятся к часто экспрессируемым эпидермальным рецепторам. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в эстроген и прогестерон позитивных опухолях экспрессия андрогеновых рецепторов широко варьирует от 10 до 50 % [40, 41].

В исследовании L.A. Niemeier с соавт. было показано, что у более 10% больных с положительным

статусом рецепторов эстрогена и прогестерона также обнаружили высокий уровень экспрессии андрогеновых рецепторов [42]. В исследовании Y.S. Tsang с соавт., проведенном в 2014 г., анализировалась экспрессия андрогеновых рецепторов 1144 случаев первичного инвазивного РМЖ. Экспрессия AR была обнаружена в основном в гормоноположительных опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона, низкой степенью злокачественности и вовлечением в процесс лимфатических узлов [43].

В результате генетических исследований были обнаружены повышенные уровни рецепторов андрогена и мутации в гене *PI3CA*, наличие которых стало особенностью люминального андроген-рецептор позитивного типа. Частота встречаемости ЛАР при ТНРМЖ не велика и составляет всего около 11%. Однако последние данные подтверждают тот факт, что активация сигнальных путей, связанных с протеинкиназой C, является основной причиной в прогрессировании и метастазировании ЛАР, что может способствовать поиску новых терапевтических мишеней [44].

Поиск факторов, способных оценить пролиферативный статус опухоли, а также спрогнозировать ответ на терапию вызывает повышенный интерес у исследователей. Одним из таких прогностических маркеров является белок Ki-67 [45].

В многочисленных исследованиях было показано, что повышение экспрессии Ki-67 при РМЖ происходит в 20–50% случаев и коррелирует с разным исходом заболевания. Повышенная экспрессия Ki-67 встречается у пациентов РМЖ с агрессивным течением и повышенной способностью к метастазированию. Интересен тот факт, что Ki-67 практически отсутствует при люминальном А типе [46, 47].

Данные двух метаанализов свидетельствуют о том, что высокий уровень Ki-67 связан с частыми рецидивами РМЖ и низкой выживаемостью данной категории больных [48, 49].

E. Luporsi с соавт. отмечают, что уровень Ki-67 оказывает влияние на отдаленные результаты у больных с РМЖ. Высокий уровень Ki-67 в результате предоперационной химиотерапии был связан с худшим прогнозом заболевания, при котором 5-летняя выживаемость составила 51% ( $p < 0,01$ ) [50].

Экспрессию Ki-67 следует определять до и после неоадьювантной терапии, так как уровень Ki-67 может быть использован и для прогноза чувствительности больных к химиотерапии [51].

M. Matsubara с соавт. обнаружили различия в частоте высокой экспрессии Ki-67 в зависимости от этнических и расовых различий. Высокие показатели Ki-67 у японских пациенток с РМЖ при поражении подмышечных лимфатических узлов связаны с неблагоприятным прогнозом в отношении безрецидивной и общей выживаемости [52].

Возможности геномных исследований демонстрируют интерес к трижды негативному РМЖ (ТНРМЖ), как одному из самых злокачественных видов, поскольку при данном типе обнаружено до 90% мутации и амплификации в генетическом аппарате [53].

Авторами показаны исследования 597 случаев ТНРМЖ, в результате которых обнаружили шесть подгрупп с уникальными экспрессионными особенностями среди которых: базальноподобный первый и второй типы, мезенхимальный, мезенхимально-стволовой, иммуномодулирующий и люминальный андроген-рецептор позитивный тип (ЛАР) [54].

Мезенхимальный и мезенхимально-стволовой типы ТНРМЖ схожи между собой в экспрессион-

ной способности ростовых факторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF $\beta$ ), рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) а также путями сигнальной трансдукции, такими как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) и мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) [55].

Но существуют характеристики, по которым данные типы отличаются между собой, например при мезенхимальном типе отмечается высокая экспрессия белков, регулирующих клеточную пролиферацию белков Ki-67, а при мезенхимально-стволовом типе встречается гиперэкспрессия фосфорилированной протеинкиназы Б (АКТ), мутированной формы PI3K и рецептора эпидермального фактора роста [56].

Согласно исследованиям B.D. Lehmann с соавт., при иммуномодулирующем типе ТНРМЖ отмечается выраженная экспрессия патогенетических агентов, ответственных за регуляцию иммунной системы, такие как интерфероны, гиперактивные янускиназы (JAK), фактор некроза опухоли (TNF), активаторы транскрипции (STAT) и ядерный фактор kB (NF-kB) [57, 58].

Таким образом, разнообразие молекулярно-генетических мутаций при РМЖ ставит на повестку дня поиск и изучение новых патогенетических маркеров. С этой точки зрения, актуально изучение мутации на уровне одного полиморфизма, которые, по результатам последних исследований, оказывают значительную роль в развитии и прогрессировании РМЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.who.int/ru> World Health Organization (WHO), 2018.
2. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 г.: стат. сборник. — Астана. — 2018. — № 1. — С. 328–334.
3. Писарева Л.Ф., Бояркина А.Л., Одинцова И.Н. Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. — СПб., 2010. — С. 69–72.
4. White A.J., O'Brien K.M., Niehoff N.M., Carroll R., Sandler D.P. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study // *Epidemiology*. — 2019. — Vol. 30. — P. 20–28.
5. Anderson K.N., Schwab R.B., Martinez M.E. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature // *Breast.Cancer.Res.Treat.* — 2014. — Vol. 144. — P. 1–10.
6. Weiderpass E., Persson I.R. Онкологические заболевания в менопаузе: причины и способы предотвращения // *Вопросы онкологии*. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 139–147.
7. Copson E., Eccles B., Maishman T., Gerty S., Stanton L., Cutress R.I. et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study // *J Natl Cancer Inst.* — 2013. — Vol. 105. — P. 978–988.
8. Ercan C., Diest P.J. Mammary Development and Breast Cancer: The Role of Stem Cells // *Curr Mol Med.* — 2011. — Vol. 11. — P. 270–285.
9. Степина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет // *Практическая онкология*. — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 6–11.
10. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., Andre F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // *Breast*. — 2014. — Vol. 35. — P. 489–502.
11. Jiang B.H., Liu L.Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis // *Adv Cancer Res.* — 2009. — Vol. 102. — P. 49–65.
12. Chiang S.P., Cabrera R.M., Segall J.E. Tumor cell intravasation // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2016. — Vol. 311. — P. 1–14.
13. Meek D.W. Regulation of the p53 response and its relationship to cancer // *Biochem J.* — 2015. — Vol. 469. — P. 325–346.
14. Harding C., Pompei F., Burmistrov D., Welch H.G., Abebe R., Wilson R. Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties // *JAMA Intern Med.* — 2015. — Vol. 175. — P. 1483–1489.
15. Done S.J., Eskandarian S., Bull S., Redston M., Andrulis I.L. p53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast // *J Natl Cancer Inst.* — 2001. — Vol. 93. — P. 700–704.
16. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M.B., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical



- implications // Proc Natl Acad Sci USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 10869–10874.
17. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., et al. Ki 67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // Journal of the National Cancer Institute. — 2009. — Vol. 101. — P. 736–750.
  18. Odle T.G. Precision Medicine in Breast Cancer // Radiol Technol. — 2017. — Vol. 88. — P. 401–421.
  19. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Rijn M., Jeffrey S.S. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 747–752.
  20. Artega C.L., et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives // Nat Rev Clin Oncol. — 2012. — № 9. — P. 16–32.
  21. Hashmi A.A., Edhi M.M., Naqvi H., Khurshid A., Faridi N. Molecular subtypes of breast cancer in South Asian population by immunohistochemical profile and Her2neu gene amplification by FISH technique: association with other clinicopathologic parameters // Breast J. — 2014. — Vol. 20 (6). — P. 578–585.
  22. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P.S., Parker J.S., Perou C.M., Ellis M.J., Nielsen T.O. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J Natl Cancer Inst. — 2009. — Vol. 101 (10). — P. 736–750.
  23. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K., Broeks A., Leeuwen F.E., Wesseling J. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies // PLoS Med. — 2010. — № 7. — P. 279.
  24. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 // Ann Oncol. — 2011. — Vol. 22. — P. 1736–1747.
  25. Bauer K., Parise C., Caggiano V. Use of ER/PR/Her2 subtypes in conjunction with the 2007 St Gallen consensus statement for early breast cancer // BMC Cancer. — 2010. — № 10. — P. 228.
  26. Vuong D., Simpson P.T., Green B., Cummings M.C., Lakhani S.R. Molecular classification of breast cancer // Virchows Arch. — 2014. — Vol. 465. — P. 1–14.
  27. Иванцов А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. — 2011. — Т. 12. — № 4. — С. 185–193.
  28. Амиросланов А.Т., Мурадов Х.К., Велиева А.Г. Влияние эндокринно-клеточного компонента на течение и прогноз гормонопродуцирующего рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 51–54.
  29. Yoon E.C., Schwartz C., Brogi E., Ventura K., Wen H., Darvishian F. Impact of biomarkers and genetic profiling on breast cancer prognostication: A comparative analysis of the 8th edition of breast cancer staging system // Breast J. — 2019. — Vol. 25. — P. 829–837.
  29. Wolff A.C., Hammond M.E., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M., Bilous M. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update // J Clin Oncol. — 2018. — Vol. 36. — P. 2105–2122.
  30. Rakha E.A., Pinder S.E., Bartlett J.M., Ibrahim M., Starczynski J., Carder P.J., Provenzano E. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer // J Clin Pathol. — 2015. — Vol. 68. — P. 93–99.
  31. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко // Практическая онкология. — СПб.: Центр ТОММ, 2004. — С. 41–50.
  32. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Vol. 11. — С. 203–216.
  33. Nguyen T.H., Nguyen V.H., Nguyen T.L., Qiuyin C., Phung, T.H. Evaluations of Biomarker Status Changes between Primary and Recurrent Tumor Tissue Samples in Breast Cancer Patients // Bio Med Research International. — 2019. — Vol. 23. — P. 1–7.
  34. Yan M., Parker B.A., Schwab R., Kurzrock R. Her2 aberration in cancer: Implications for therapy // Cancer treat Rev. — 2014. — Vol. 40. — P. 770–780.
  35. Zeune L., van Dalsum G., Decraene C., Proudhon C., Fhm T., Neubauer H. et al. Quantifying HER-2 expression on circulating tumor cells by ACCEPT // PloS one. — 2017. — № 12. — P. 1–12.
  36. Riethdorf S., Muller V., Zhang L., Rau T., Loibl S., Komor M. et al. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvantGeparQuattro trial // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2010. — Vol. 16. — P. 2634–2645.
  37. Page K., Hava N., Ward B., Brown J., Guttery D.S., Ruangpratheep C. et al. Detection of HER2 amplification in circulating free DNA in patients with breast cancer // British journal of cancer. — 2011. — Vol. 104. — P. 1342.
  38. McGranahan N., Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution // Cancer cell. — 2015. — № 27 (1). — P. 15–26.
  39. Engels C.C., Kiderlen M., Bastiaannet E., van Eijk R., Mooyaart A. The clinical value of HER-2 overexpression and PIK3CA mutations in the older breast cancer population: a FOCUS study analysis // Breast Cancer Res Treat. — 2016. — Vol. 156. — P. 361–370.
  40. Kono M., Fujii T., Lim B., Karuturi M.S., Tripathy D., Ueno N.T. Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review // US National Library of Medicine National Institutes of Health JAMA Oncol. — 2017. — № 3. — P. 1266–1273.
  41. Pietri E., Conteduca V., Andreis D., Massa I., Melegari E., Sarti S., Ceconetto L. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment // Endocr Relat Cancer. — 2016. — Vol. 23. — P. 485–498.
  42. Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S. et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation // Mod Pathol. — 2010. — Vol. 23. — P. 205–212.
  43. Tsang J.Y., Ni Y.B., Chan S.K. et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers // Ann Surg Oncol. — 2014. — Vol. 21. — P. 2218–2228.
  44. Bleach R., McIlroy M. The Divergent Function of Androgen Receptor in Breast Cancer; Analysis of Steroid Mediators and Tumor Intracrinology // Front Endocrinol (Lausanne). — 2018. — № 9. — P. 594–607.
  45. Zhang H., Sui X., Zhou S., Hu L., Huang X. Correlation of Conventional Ultrasound Characteristics of Breast Tumors With Axillary Lymph Node Metastasis and Ki-67 Expression in Patients With Breast Cancer // J Ultrasound Med. — 2019. — Vol. 38. — P. 1833–1840.
  46. Kim K.I., Lee K.H., Kim T.R., Chun Y.S., Lee T.H., Park H.K. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // J Breast Cancer. — 2014. — Vol. 17. — P. 40–46.
  47. Curtis C. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups // Nature. — 2012. — Vol. 46. — P. 346–352.
  48. Poulakaki N., Makris G.M., Papanota A.M., Marineli F., Marineli A., Battista M.J., Boehm D., Psyrris A., Sergentanis T.N. Ki-67 Expression as a Factor Predicting Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review and Meta-Analysis // Clin Breast Cancer. — 2018. — Vol. 18. — P. 157–167.
  49. Sadashima E., Hattori S., Takahashi K. Meta-analysis of prognostic studies for a biomarker with a study-specific cutoff value // Res Synth Methods. — 2016. — № 7. — P. 402–419.
  50. Luporsi E., Andre F., Spyrtos F. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review // Breast Cancer Res. Treat. — 2012. — Vol. 132. — P. 895–915.
  51. Chen X., He C., Han D., Zhou M., Wang Q., Tian J., Li L., Xu F., Zhou E., Yang K. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis // Future Oncol. — 2017. — Vol. 13. — P. 843–857.
  52. Matsubara N., Mukai H., Fujii S., Wada N. Different prognostic significance of Ki-67 change between preand post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. — 2012. — Vol. 137. — P. 203–212.
  53. Xu H., Eirew P., Mullaly S.C., Aparicio S. The omics of triple-negative breast cancers // Clin Chem. — 2014. — Vol. 60. — P. 122–133.
  54. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // J Clin Invest. — 2011. — Vol. 121. — P. 2750–2767.
  55. Horgan X.J., Tatum H., Brannan E., Paull D.H., Rhodes L.V. Resveratrol analogues surprisingly effective against triple-negative breast cancer, independent of ERα // Oncol Rep. — 2019. — Vol. 416. — P. 3517–3526.
  56. Damaskos C., Garmpi A., Nikolettos K., Vavourakis M., Diamantis E., Patsouras A., Farmaki P. Triple-Negative Breast Cancer: The Progress of Targeted Therapies and Future Tendencies // Anticancer Res. — 2019. — Vol. 39. — P. 5285–5296.
  57. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // J Clin Invest. — 2011. — Vol. 121. — P. 2750–2767.
  58. Damaskos C., Garmpi A., Nikolettos K., Vavourakis M., Diamantis E., Patsouras A., Farmaki P., Nonni A. Triple-Negative Breast Cancer: The Progress of Targeted Therapies and Future Tendencies // Anticancer Res. — 2019. — Vol. 39 (10). — P. 5285–5296.



УДК 611.664

**Р.И. ГАБИДУЛЛИНА<sup>1</sup>, Ф.Р. НУХБАЛА<sup>1</sup>, Г.А. СМИРНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ВАЛЕЕВА<sup>1</sup>, Г.Х. ГАРИПОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 7, г. Казань

## Ассоциация полиморфизма RS2498796 гена АКТ1 с риском развития гиперплазии эндометрия у женщин

**Контактная информация:****Габидуллина Рушанья Исмагиловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева**Адрес:** г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, тел.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**Цель исследования** — оценить частоту полиморфизма rs2498796 гена АКТ1 и выявить его ассоциацию с риском возникновения гиперплазии эндометрия у женщин.

**Материал и методы.** В исследование включены 180 жительниц Республики Татарстан, из них 79 пациенток с гиперплазией эндометрия и 101 женщина без патологии эндометрия. Генотипирование образцов ДНК по полиморфизму rs2498796 гена АКТ1 проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Определены показатель отношения шансов, доверительный интервал,  $\chi^2$ -тест.

**Результаты.** Соотношение гомозиготных по аллелю С (С/С), гетерозиготных С/Т и гомозиготных по аллелю Т (Т/Т) rs2498796 гена АКТ1 у женщин с гиперплазией эндометрия составило 35 (44,3%), 30 (38%), 14 (17,7%), в контрольной группе — 46 (45,5%), 45 (44,6%), 10 (9,9%) соответственно. Частота аллеля Т и аллеля С rs2498796 у женщин с полипами эндометрия оказалась сопоставима с таковой в контрольной группе ( $\chi^2 = 0,81$ ,  $p = 0,37$ ).

**Выводы.** У 180 жительниц Республики Татарстан, включенных в исследование, ассоциации rs2498796 гена АКТ1 с риском развития гиперплазии эндометрия не выявлено.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, полиморфизм.

(Для цитирования: Габидуллина Р.И., Нухбала Ф.Р., Смирнова Г.А., Валеева Е.В., Гарипова Г.Х. Ассоциация полиморфизма RS2498796 гена АКТ1 с риском развития гиперплазии эндометрия у женщин. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 39-42)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-39-42

**R.I. GABIDULLINA<sup>1</sup>, F.R. NUHBALA<sup>1</sup>, G.A. SMIRNOVA<sup>1</sup>, E.V. VALEEVA<sup>1</sup>, G.KH. GARIPOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan

## Association of RS2498796 gene AKT1 polymorphism with the risk of endometrial hyperplasia

**Contact details:****Gabidullina R.I.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, tel.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**The purpose** — to estimate the prevalence of rs2498796 polymorphism of the AKT1 gene and reveal its association with the risk of endometrial hyperplasia.

**Material and methods.** The study included 180 residents of the Republic of Tatarstan: 79 patients with endometrial hyperplasia, 101 women without endometrial pathology. Determination of rs2498796 polymorphism of the AKT1 gene was carried out by the method of real time polymerase chain reaction. The study performed a  $\chi^2$  test and evaluated the odds ratio.

**Results.** The ratio of homozygous for the allele C (C/C), heterozygous (C/T) and homozygous for the allele T (T/T) rs2498796 of the AKT1 gene was in the main group 35 (44,3%), 30 (38%), and 14 (17,7%), in the control group — 46 (45,5%), 45 (44,6%), and 10 (9,9%) respectively. The frequency of the T allele and the C allele rs2498796 in women with endometrial polyps was comparable to that in the control group ( $\chi^2=0,81$ ,  $p=0,37$ ).

**Conclusion.** Among 180 females of the Republic of Tatarstan included into the study, the associations of rs2498796 polymorphism of the AKT1 gene with the risk of endometrial hyperplasia were not identified.

**Key words:** endometrial hyperplasia, endometrial cancer, polymorphism.

**(For citation:** Gabidullina R.I., Nuhbala F.R., Smirnova G.A., Valeeva E.V., Garipova G.Kh. Association of RS2498796 gene AKT1 polymorphism with the risk of endometrial hyperplasia. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 39-42)

Рак эндометрия (РЭ) занимает 6 место в мире по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин, причем самые высокие показатели наблюдаются в развитых странах, включая США и Европу [1]. Заболеваемость раком эндометрия увеличилась во многих странах за последние несколько десятилетий, а также наблюдается его омоложение [2]. Предполагается, что эта тенденция связана с растущей распространенностью ожирения, а также изменениями в репродуктивном поведении женщин [3]. В настоящее время программа скрининга РЭ остается не разработанной, а диагностика основана на инвазивном исследовании эндометрия. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) рассматривается как предшественник наиболее распространенного типа рака — эндометриоидного (аденокарциномы) [4].

ГЭ диагностируется при гистологическом исследовании при наличии разрастания эндометриальных желез, что приводит к увеличению соотношения желез к строме [5]. Это является результатом эстрогенной стимуляции ткани эндометрия при относительном дефиците уравнивающих эффектов прогестерона [6]. Клинически проявляется аномальными маточными кровотечениями. ГЭ — значимый сегмент в структуре гинекологической заболеваемости женщин репродуктивного возраста и является одной из наиболее частых причин госпитализации в гинекологические отделения (от 10 до 18%) [7].

В 2014 г. ВОЗ упростила классификацию гиперплазии эндометрия и предложила две категории, основанные на наличии цитологической атипии: гиперплазия без атипии и атипичная гиперплазия / эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия [5]. ГЭ без атипии обычно диагностируется у женщин в возрасте от 50 до 54 лет. Гиперплазия с атипией чаще всего встречается в возрастной группе 60–64 года [8].

Скорость прогрессирования гиперплазии до РЭ зависит от таких факторов, как степень архитектурной аномалии и наличие или отсутствие ядерной атипии [9]. Хорошо известно, что малигнизация выше у женщин с атипичной гиперплазией эндометрия (АГЭ) в сопоставлении с ГЭ без атипии [10, 11]. Так, 20-летнее наблюдение за 7947 случаями ГЭ продемонстрировало 20-летний 5% совокупный риск для случаев ГЭ без атипии и 28% для случаев АГЭ [12]. Doherty et al. выявили высокую скорость малигнизации у женщин с атипичной гиперплазией (8,2% в год), в то время как при ГЭ без атипии риск был намного ниже — 2,6% в год [13]. В связи с этим рекомендации по лечению ГЭ различны: пациентки с АГЭ должны получать радикальное лечение с тотальной гистерэктомией, тогда как пациентки при отсутствии атипии эндометрия могут лечиться консервативно [14].

Семейный анамнез считается важным фактором риска ГЭ [15], однако роль наследственных фак-

торов в развитии заболевания изучена недостаточно: нет данных по близнецам, мало исследований ассоциации генов-кандидатов. Ponomarenko et al. определили ассоциации генов возраста менархе с гиперплазией эндометрия [16]. В связи с риском малигнизации ГЭ интерес представляет изучение полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития рака эндометрия.

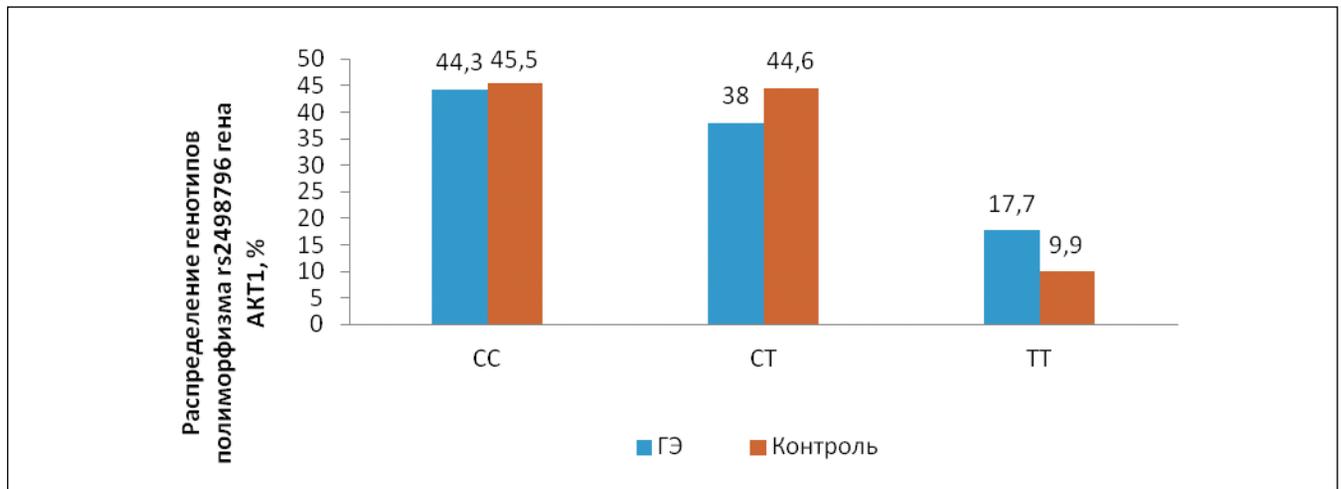
**Цель исследования** — оценить частоту полиморфизма rs2498796 гена AKT1 и выявить его ассоциацию с риском возникновения гиперплазии эндометрия у женщин.

#### Материал и методы

В исследование включены 180 жительниц Республики Татарстан. 79 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии (N85.0) составили основную группу. Средний возраст пациенток основной группы составил 41,8 (7,9) лет. Контрольная группа была сформирована из 101 женщины без патологии эндометрия, поступившими на лечение в гинекологическое отделение ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани с диагнозами опущения и выпадения половых органов (N81). Средний возраст пациенток контрольной группы составил 70,5 (5,4) лет. Набор женщин в группы проводили по результатам гистологического исследования биоптатов эндометрия и операционного материала удаленной матки. Критериями включения женщин в исследование явились: проживание в Республике Татарстан, белая раса, гистологическое подтверждение гиперплазии эндометрия без атипии, отсутствие патологии эндометрия. Критериями исключения пациенток из исследования были полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия с атипией, наличие злокачественных новообразований. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ GraphPad Prism 8.2.0. Гипотеза о законе распределения проверена с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Среднее арифметическое  $M$  и стандартное отклонение ( $SD$ ) использовались для количественных данных с нормальным распределением, статистическую значимость различий средних величин оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди — Вайнберга и  $\chi^2$ -тест, а также оценен показатель отношения шансов ( $ОШ$ ). Значимым в исследовании считался  $p < 0,05$ .

У женщин с гиперплазией эндометрия без атипии мутантная аллель  $T$  встречалась в 1,22 раза чаще, чем в группе контроля, без статистической значимости (табл. 1).

Частота встречаемости аллели  $T$  у пациенток основной группы и контрольной группы составила 0,633 и 0,678 соответственно ( $\chi^2 = 0,81$ ,  $p = 0,37$ ). Частота встречаемости аллели  $C$  также не имела статистически значимого отличия между группами и составила у женщин с гиперплазией эндометрия



**Рисунок 1. Распределение частоты генотипов полиморфизма rs2498796 гена АКТ1 у женщин с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и контрольной группы**

**Figure 1. Distribution of the frequency of genotypes of rs2498796 polymorphism of AKT1 gene in women with endometrial hyperplasia (EH) and the control group**

0,367, при отсутствии патологии эндометрия — 0,322.

Гомозиготный генотип Т/Т с мутантным аллелем Т гена АКТ1 при ГЭ без атипии встречался с частотой 0,177 против 0,099 у женщин контрольной группы ( $\chi^2 = 2,51$ ,  $p = 0,29$ ) (табл. 2). Шанс развития ГЭ оказался выше у носителей гомозиготного генотипа Т/Т без статистической значимости (ОШ = 1,96, 95% ДИ 0,82–4,69,  $p = 0,29$ ).

Таким образом, мутантная аллель Т SNP гена молекулы АКТ1 (rs2498796) и генотип Т/Т достоверно не увеличивали шанс развития у женщин гипер-

плазии эндометрия без атипии. Активированный ген АКТ1 фосфорилирует нижестоящие субстраты, регулирующие рост клеток, метаболизм, апоптоз, ангиогенез и является онкогеном. Установлено, что АКТ1 ассоциирован со злокачественными новообразованиями щитовидной, молочной и предстательной желез, также известна его роль в развитии рака желудка [17]. Установлена ассоциация полиморфизма этого гена с риском развития рака эндометрия [18]. Однако в последующем в более масштабном исследовании O'Mara et al. SNP гена АКТ1 rs2498796 не достиг общегеномного значения [19].

**Таблица 1. Мультипликативная модель наследования АКТ1 (rs2498796) при гиперплазии эндометрия без атипии**

**Table 1. Multiplicative model of AKT1 (rs2498796) inheritance in endometrial hyperplasia without atypia**

| Аллели   | ГЭ     | Контроль | $\chi^2$ | p    | ОШ       |           |
|----------|--------|----------|----------|------|----------|-----------|
|          | n = 79 | n = 101  |          |      | значение | 95% ДИ    |
| Аллель С | 0,633  | 0,678    | 0,81     | 0,37 | 0,82     | 0,53–1,27 |
| Аллель Т | 0,367  | 0,322    |          |      | 1,22     | 0,79–1,89 |

Примечание: тест  $\chi^2$ ; p — значимость различий между группами; ГЭ — группа пациенток с гиперплазией эндометрия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note:  $\chi^2$ ; p — significance of differences between the groups; ГЭ — group of patients with endometrial hyperplasia; ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval.

**Таблица 2. Общая модель наследования для АКТ1 (rs2498796) при гиперплазии эндометрия без атипии**

**Table 2. General model of AKT1 (rs2498796) inheritance in endometrial hyperplasia without atypia**

| Генотипы    | ГЭ     | Контроль | $\chi^2$ | p    | ОШ       |           |
|-------------|--------|----------|----------|------|----------|-----------|
|             | n = 79 | n = 101  |          |      | значение | 95% ДИ    |
| Генотип С/С | 0,443  | 0,455    | 2,51     | 0,29 | 0,95     | 0,53–1,72 |
| Генотип С/Т | 0,380  | 0,446    |          |      | 0,76     | 0,42–1,39 |
| Генотип Т/Т | 0,177  | 0,099    |          |      | 1,96     | 0,82–4,69 |

Примечание: тест  $\chi^2$ ; p — значимость различий между группами; ГЭ — группа пациенток с гиперплазией эндометрия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Note:  $\chi^2$ ; p — significance of differences between the groups; ГЭ — group of patients with endometrial hyperplasia; ОШ — odds ratio; ДИ — confidence interval.

В проведенном нами ранее исследовании было выявлено, что ген АКТ1 не ассоциирован с развитием рака эндометрия у 161 женщин Республики Татарстан [20]. В настоящем исследовании установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs2498796 гена АКТ1 также не ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия.

### Выводы

Однонуклеотидный полиморфизм rs2498796 гена АКТ1 не ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия у 180 женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

### Габидуллина Р.И.

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

### Нухбала Фикрет Рагимоглы

<https://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

### Смирнова Г.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5915-558X>

### Валеева Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

### Гарипова Г.Х.

<https://orcid.org/0000-0002-2086-9622>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* — 2018. — Vol. 68 (6). — P. 394–424.
2. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F., Jemal A. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013 // *J Natl Cancer Inst.* — 2018. — Vol. 110 (4). — P. 354–361.
3. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N.D.E. Endometrial cancer // *Lancet.* — 2016. — Vol. 387 (100231). — P. 1094–1108.
4. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum Reprod Update.* — 2017. — Vol. 23 (2). — P. 232–254.
5. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C.Y.R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> edn. — Lyon Fr Int Agency Res Cancer Press, 2014.
6. Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. — Stat Pearls Publishing, 2020.

7. Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V. et al. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age // *EPMA J.* — 2013. — Vol. 4 (1). — P. 24.

8. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L. et al. Incidence of endometrial hyperplasia // *Am. J Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 200 (6). — P. 678.

9. Kurman R.J., Norris H.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma // *Cancer.* — 1982. — Vol. 49 (12). — P. 2547–2559.

10. Koskas M., Uzan J., Luton D. et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: Systematic review and meta-analysis // *Fertil Steril.* — 2014. — Vol. 101 (3). — P. 785–794.

11. Russo M., Newell J.M., Budurlean L. et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma // *Cancer.* — 2020. — Vol. 126 (12). — P. 2775–2783.

12. Lacey J.V. Jr., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia // *J Clin Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 788–792.

13. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G. et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* — 2020. — Vol. 15 (4). — P. e0232231.

14. Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S. et al. Guideline No. 392 — Classification and Management of Endometrial Hyperplasia // *J Obstet Gynaecol Can.* — 2019. — Vol. 41 (12). — P. 1789–1800

15. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum Reprod Update.* — 2017. — Vol. 23. — P. 232–254.

16. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia // *Gene.* — 2020. — 144933.

17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/207>

18. Cheng T.H., Thompson D.J., O'Mara T.A. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis // *Nat Genet.* — 2016. — Vol. 48 (6). — P. 667–674.

19. O'Mara T.A., Glubb D.M., Amant F. et al. Identification of nine new susceptibility loci for endometrial cancer // *Nat Commun.* — 2018. — Vol. 9 (1). — P. 3166.

20. Габидуллина Р.И., Нухбала Ф.Р., Смирнова Г.А. и др. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов АКТ1 (rs2498796) и HEY2 (rs13328928) на риск развития рака эндометрия у женщин Республики Татарстан // *Казанский медицинский журнал.* — 2019. — Т. 100, № 5. — С. 769–773.

### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**WWW.PMARCHIVE.RU**  
**САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**



УДК 314.335.25:176

Р.И. ГАБИДУЛЛИНА<sup>1</sup>, Э.И. ГАЛИМЬЯНОВА<sup>1</sup>, В.И. ЕРЕМКИНА<sup>1</sup>, А.М. ШАРАПОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Поволжский центр онкодиагностики, г. Казань

## Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на сексуальную функцию, депрессию и качество жизни женщин

### Контактная информация:

Габидуллина Рушанья Исмагиловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева

Адрес: г.Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**Цель исследования** — оценить влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на сексуальность, выраженность депрессии и качество жизни женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 53 женщины, нуждающиеся в контрацепции, в возрасте от 18 до 50 лет. С контрацептивной целью женщины применяли КОК, содержащий 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегэстрола ацетата (E2/NOMAC). Использовали опросники: индекс женской сексуальности FSFI-6, шкала депрессии Бека, исследование качества жизни SF-36. Опрос проводился до начала и через 6 месяцев приема E2/NOMAC, проводили корреляцию изучаемых параметров с уровнем половых гормонов в крови пациенток.

**Результаты.** Прием E2/NOMAC в течение 6 месяцев не оказывал негативного влияния на индекс сексуальной функции женщин. При этом выявлено статистически значимое улучшение до 5 баллов таких параметров, как сексуальное удовлетворение ( $p = 0,03$ ) и lubricация ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось значимое уменьшение частоты и выраженности депрессии по шкале Бека. Опросник качества жизни SF-36 позволил выявить тенденцию повышения физического и психологического компонентов качества жизни ( $p > 0,05$ ). Изменение уровня общего тестостерона имело умеренную отрицательную связь с изменением индекса женской сексуальной функции ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,02$ ).

**Выводы.** Прием комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, в течение 6 месяцев не оказывает отрицательного влияния на сексуальность и качество жизни женщин, снижает частоту и выраженность депрессии.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, сексуальная функция, депрессия, качество жизни.

(Для цитирования: Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Еремкина В.И., Шарапова А.М. Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на сексуальную функцию, депрессию и качество жизни женщин. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 43-48)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-43-48

R.I. GABIDULLINA<sup>1</sup>, E.I. GALIMYANOVA<sup>1</sup>, V.I. EREMKINA<sup>1</sup>, A.M. SHARAPOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Volga region Center of Oncodiagnosics, Kazan

## Effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on female sexual function, depression and quality of life

### Contact details:

Gabidullina R.I. — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev

Address: 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, tel.: +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

**The purpose** — to evaluate the effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on sexuality, severity of depression and quality of life in women of reproductive age.

**Material and methods.** The study involved 53 women in need of contraception aged 18 to 50 years. For the contraceptive purpose women used COC containing 1,5 mg of 17β-estradiol (E2) and 2,5 mg of norgestrel acetate (NOMAC) (E2/NOMAC). The

questionnaires used in the study are: Female Sexuality Function Index (FSFI-6), Beck Depression Inventory, SF-36 — for evaluating Health-Related Quality of Life. The survey was conducted before and after six months of E2/NOMAC intake; the correlations between the studied parameters and the level of sex hormones in patient's blood sample were determined.

**Results.** The intake of E2/NOMAC for 6 months did not have negative effect on Female Sexuality Function Index. At the same time, a statistically significant improvement up to 5 points was revealed in such parameters as sexual satisfaction ( $p = 0,03$ ) and lubrication ( $p < 0,001$ ). There was a significant decrease in the frequency and severity of depression measured by the Beck Depression Inventory. The Short Form-36 Health Survey revealed a tendency to improve the physical and mental health components of the quality of life ( $p > 0,05$ ). The change in total testosterone level had a moderate negative relationship with the change in Female Sexuality Function Index ( $r = - 0,32$ ;  $p = 0,02$ ).

**Conclusion.** The intake of combined oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol for 6 months was associated with no adverse impact on female sexuality and quality of life in women of reproductive age, and reduced the levels of frequency and severity of depression.

**Key words:** combined oral contraceptives, sexual function, depression, quality of life.

(For citation: Gabidullina R.I., Galimyanova E.I., Eremkina V.I., Sharapova A.M. Effect of combined oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol on female sexual function, depression and quality of life. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 43-48)

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — один из самых распространенных методов контрацепции в развитых странах. Десятилетиями изучались и продолжают изучаться различные комбинации и дозы эстрогенового и прогестинового компонентов КОК с целью увеличения безопасности применения препаратов [1]. В настоящее время получены биоидентичный эндогенному эстрогену гормон 17 $\beta$ -эстрадиол и максимально приближенный по составу к эндогенному прогестерону яичников номегэстрола ацетат (NOMAC). КОК, содержащий 17 $\beta$ -эстрадиол и номегэстрола ацетат (E2/NOMAC) имеет высокую эффективность за счет более короткого безгормонального интервала (24 + 4) и эффективного подавления овуляции [2], а также высокий профиль безопасности [3]. Поскольку выбор современными женщинами контрацептива зависит не только от наличия или отсутствия побочных эффектов, но и от влияния препарата на качество жизни, а сексуальная функция является важной ее составляющей, представляет интерес изучение влияния на них гормонального контрацептива с биоидентичным эстрогеном.

**Цель исследования** — оценить влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17 $\beta$ -эстрадиол, на сексуальность, выраженность депрессии и качество жизни женщин репродуктивного возраста.

#### Материал и методы

Наблюдательное исследование с участием 53 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, нуждающихся в контрацепции, проводилось на базе женской консультации № 5 ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани в период с 2015 по 2019 гг. Схема приема препарата — 24 + 4: прием активных таблеток осуществлялся в течение 24 дней, после чего в течение 4 дней продолжался прием таблеток, не содержащих действующие вещества (плацебо). Критериями включения в исследование явились репродуктивный возраст пациенток (18–50 лет), состояние соматического и психического здоровья, отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, ИМТ не более 30, некурящие женщины, имеющие овуляторный менструальный цикл, желание использовать гормональную контрацепцию в течение 6 месяцев. Критерии исключения: возраст менее 18 и старше 50 лет, III–IV категории приемлемости КОК, беременность, лактационный период, курение сигарет, наличие психического заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. По протоколу исследования получено одобрение этического комитета Казанского ГМУ. Участие женщин было конфиденциальным с оформлением письменного согласия на участие в исследовании. Состояние сексуальной функции женщин до начала приема и через 6 месяцев использования КОК определяли с помощью русифицированной версии опросника «Индекс женской сексуальности» FSFI-6 (Female sexual function index). Такие составляющие, как желание и удовлетворение, оценивались от 1 до 5 баллов, а остальные (возбуждение, lubricация, оргазм и боль) — от 0 до 5 баллов. После суммирования оценок каждой составляющей определяли индекс сексуальности. Также оценивали частоту половых актов в неделю. Шкала депрессии Бека — опросник, который включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждый пункт шкалы в зависимости от нарастания тяжести симптома оценивался женщинами от 0 до 3 баллов. Для оценки качества жизни женщин, связанного со здоровьем, заполняли опросник качества жизни Short Form-36 SF-36 (модифицированная версия для России). Анкета состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь категорий. Проводили оценку физического функционирования, физического ролевого функционирования, интенсивности боли, общего состояния здоровья и определяли физический компонент здоровья (Physical health — PH). Психологический компонент здоровья (Mental Health — MH) высчитывали по показателям жизненной активности, психического здоровья, эмоционального функционирования, социального функционирования.

Исследование уровня гормонов у женщин проводилось на 2–3 сутки менструального цикла. В лаборатории KDL (Казань) методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ИХЛА) на микрочастицах с использованием моноклональных антител в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (Э), общего тестостерона (Т<sub>о</sub>), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), надпочечникового андрогена дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), расчетным методом определяли свободный тестостерон (Т<sub>св</sub>) и индекс свободных андрогенов (ИСА).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2013 и GraphPad Prism 8.2.0. Для проверки гипотезы о законе распределения использовали критерий Кол-

**Таблица 1. Характеристика женщин, принявших участие в исследовании****Table 1. Characteristics of women taking part in the research**

| Характеристика   | Показатели                          |
|--|-------------------------------------|
| Возраст, лет М (SD)  | 35,1 (3,9)                          |
| Масса тела, кг М (SD)  | 59,4 (6,3)                          |
| Состояние в браке:<br>Брак не зарегистрирован, n (%)<br>Замужем, n (%)<br>Разведена, n (%) | 4 (7,5%)<br>47 (88,7%)<br>2 (3,8%)  |
| Социальный статус:<br>Студентки, n (%)<br>Домохозяйки, n (%)<br>Работающие, n (%)          | 2 (3,8%)<br>6 (11,3%)<br>45 (84,9%) |
| Репродуктивный статус:<br>Роды в анамнезе n (%)<br>Нерожавшие n (%)                        | 53 (100%)<br>0                      |
| Курение n (%)  | 0                                   |

могорова — Смирнова. При нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин применялся t-критерий Стьюдента. Для количественных признаков, не имеющих нормального распределения, рассчитывались медиана, первый и третий квартили Ме [Q1; Q3]. Сравнение величин проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Оценку достоверности различий в распределении качественных показателей вычисляли

с помощью критерия согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат). За уровень значимости в исследовании был принят уровень  $p < 0,05$ . Наличие связи между количественными показателями оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента и использованием шкалы Чеддока.

### Результаты

При завершении исследования в статистический анализ полученных результатов включены 53 женщины. Средний возраст составил: 35,1 (3,9) лет. Характеристика женщин, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

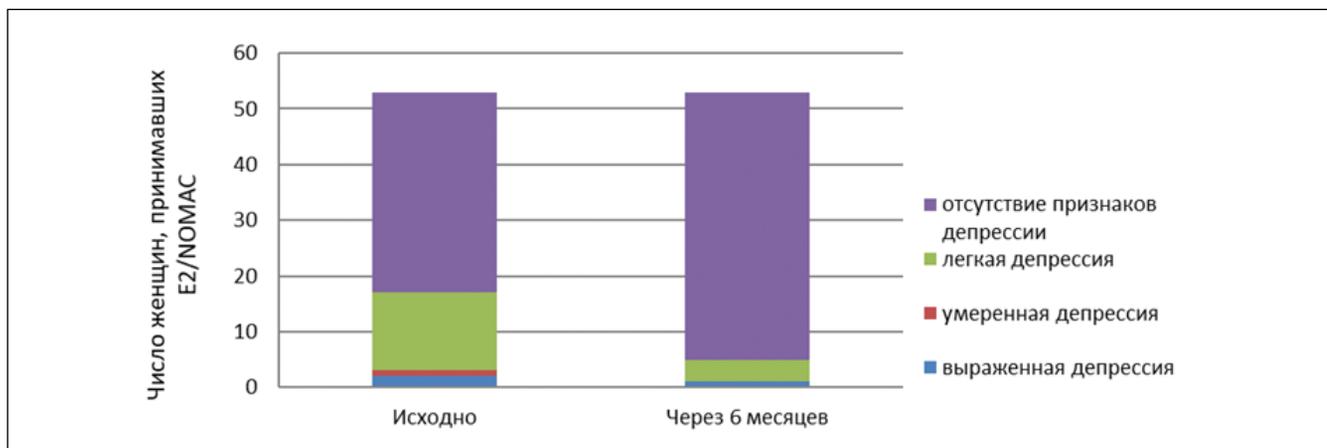
Исследование сексуальной функции женщин по шкале FSFI-6 показало, что суммарный индекс через 6 месяцев приема E2/NOMAC в сопоставлении к исходному имел тенденцию к увеличению без статистической значимости: 23,8 (2,8) балла и 25,4 (2,7) балла соответственно ( $p = 0,06$ ). Отмечено значимое улучшение показателей сексуального удовлетворения ( $p = 0,03$ ) и lubricации ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Частота половых актов в неделю на фоне применения E2/NOMAC не изменялась и составляла исходно и через 6 месяцев приема препарата 3 [2; 3] ( $p = 0,45$ ).

При оценке выраженности депрессии по шкале Бека отмечено статистически значимое улучшение состояния женщин через 6 месяцев приема E2/NOMAC. До начала применения КОК состояние женщин по шкале Бека оценивали в среднем на 8,2 (4,8) балла, через 6 месяцев — 5,9 (3,8) баллов ( $p = 0,01$ ). Исходно 2 пациентки были оценены на 21 и 25 баллов (выраженная депрессия), 1 пациентка — на 19 баллов (умеренная депрессия), 14 пациенток от 10 до 15 — легкая депрессия (субдепрессия). Через 6 месяцев использования препарата повторное тестирование выявило признаки

**Таблица 2. Показатели индекса сексуальной функции у женщин по шкале FSFI-6 исходно и через 6 месяцев применения E2/NOMAC****Table 2. Indicators of the sexual function index in women by FSFI-6 scale initially and after 6 month of E2/NOMAC intake**

| Показатели                                   | E2/NOMAC (n = 53) |                 | P       |
|--|-------------------|-----------------|---------|
|  | Исходно           | Через 6 месяцев |         |
| Желание<br>Ме [Q1; Q3]                       | 4 [4; 4,25]       | 4 [5; 4]        | 0,22    |
| Возбуждение<br>Ме [Q1; Q3]                   | 4 [4; 5]          | 4 [5; 4]        | 0,86    |
| Лубрикация<br>Ме [Q1; Q3]                    | 4 [3; 4]          | 5 [5; 5]        | < 0,001 |
| Оргазм<br>Ме [Q1; Q3]                        | 4 [4; 5]          | 4,5 [4; 5]      | 0,95    |
| Сексуальное<br>удовлетворение<br>Ме [Q1; Q3] | 4 [4; 5]          | 5 [4; 5]        | 0,03    |
| Боль<br>Ме [Q1; Q3]                          | 0 [0; 1]          | 0 [0; 1]        | 0,46    |
| Сумма<br>М (SD)                              | 23,8 (2,8)        | 25,4 (2,7)      | 0,06    |

Примечание: P — величина уровня значимости исходно и через 6 месяцев применения КОК.  
Note: P — value of significance initially and after 6 month of E2/NOMAC intake.



**Рисунок 1. Динамика частоты и выраженности депрессии по шкале Бека у женщин через 6 месяцев приема E2/NOMAC**

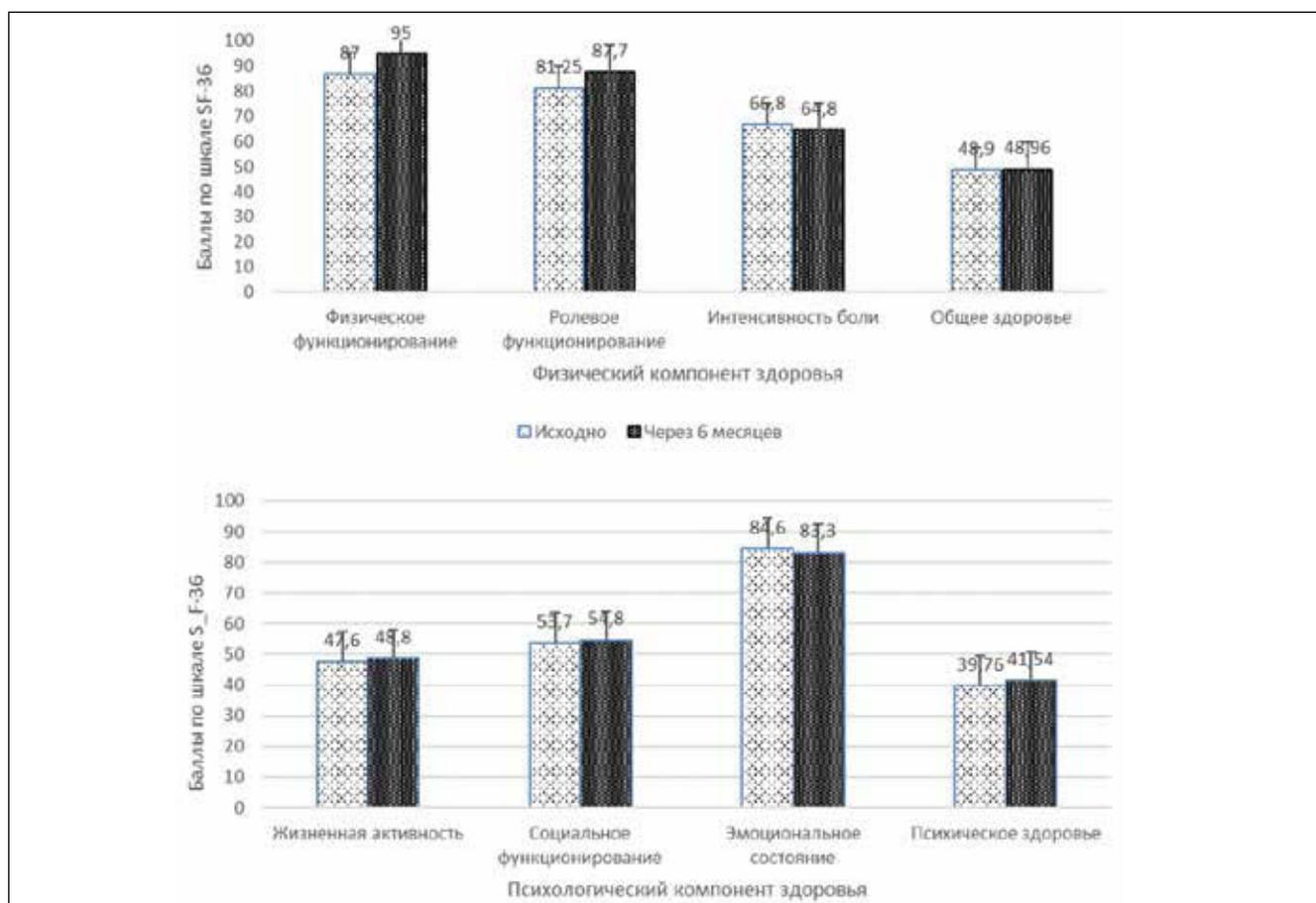
**Figure 1. Dynamics of the frequency and severity of depression by Beck's scale initially and after 6 month of E2/NOMAC intake**

легкой депрессии у 4 пациенток, выраженной депрессии — у одной пациентки (рис. 1).

Опросник качества жизни SF-36 не выявил значимых изменений в оценке женщинами состояния своего здоровья на фоне применения E2/NOMAC. Состояние своего здоровья женщины до начала приема КОК оценили в среднем на 3,4 (0,8) балла, через 6 месяцев — 3,6 (0,8) баллов ( $p = 0,07$ ).

Анализ физического и психологического компонентов здоровья не выявил отрицательного влияния приема КОК, содержащего E2/NOMAC, на качество жизни женщин (рис. 2).

Влияние E2/NOMAC на уровень исследуемых гормонов участниц, рассчитанное как разница значений уровней гормонов ( $\Delta$ ) до начала и через 6 месяцев приема КОК, представлено в табл. 3. Выявлено



**Рисунок 2. Изменение от исходного уровня составляющих физического и психологического здоровья женщин через 6 месяцев применения E2/NOMAC,  $p > 0,05$**

**Figure 2. Changes in the physical and psychological health in women initially and after 6 month of E2/NOMAC intake,  $p > 0,05$**

**Таблица 3. Разница значений уровней гормонов у женщин исходно и через 6 месяцев применения E2/NOMAC****Table 3. Difference in the level of hormones in women initially and after 6 month of E2/NOMAC intake**

| Показатели                                  | Δ уровня гормонов (n=53) | P    |
|---|--------------------------|------|
| Пролактин, МЕ/мл<br>Me [Q1; Q3]             | 0 [-30, 3; 1]            | 0,81 |
| Эстрадиол, пг/мл<br>Me [Q1; Q3]             | 0 [38; 0]                | 0,11 |
| Общий тестостерон, нмоль/л, Me<br>[Q1; Q3]  | -0,05 [-0,19; 0]         | 0,15 |
| Свободный тестостерон, нг/мл<br>Me [Q1; Q3] | -0,001 [-0,005; 0]       | 0,03 |
| ДГЭА-С, мкг/дл, M (SD)                      | -30,6 [42,8]             | 0,04 |
| ГСПГ, нмоль/л, M (SD)                       | 6,2 [20,9]               | 0,26 |
| ИСА, Me [Q1; Q3]                            | -0,1 [-0,35; 0]          | 0,04 |

*Примечание: P — величина уровня значимости исходно и через 6 месяцев применения E2/NOMAC.  
Note: P — value of significance initially and after 6 month of E2/NOMAC intake.*

статистически значимое снижение уровня свободного тестостерона и ДГЭА-С, а также снижение уровня индекса свободных андрогенов (ИСА).

При изучении связи сексуальной функции и качества жизни женщин, теста депрессии Бека с уровнем половых гормонов при использовании E2/NOMAC удалось установить следующее: изменение уровня общего тестостерона имело умеренную отрицательную связь с изменением суммарного индекса женской сексуальной функции ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,02$ ), при этом не выявлено связи с уровнем свободного тестостерона и индексом свободных андрогенов. Изменение уровня ГСПГ у женщин, применяющих E2/NOMAC, имело статистически значимую слабую прямую корреляцию с проявлениями диспареунии (боли при половом акте) ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,04$ ) и умеренную отрицательную корреляционную связь с оценкой по шкале депрессии Бека. Связь других параметров с изменениями уровня половых гормонов не выявлена.

### Обсуждение

Современная гормональная контрацепция определяет новое качество жизни современной женщины. Она не только позволяет уменьшить число абортов и их осложнений, но и сохранить репродуктивное здоровье, молодость, красоту и даже увеличить продолжительность жизни [4]. К сожалению, изменения настроения, нарушение сексуальной функции могут приводить к необоснованному отказу от приема препаратов. [5, 6]. Так, каждая десятая женщина на фоне приема КОК жалуется на колебания настроения, тревожность и раздражительность [6]. Однако, как показали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, опубликованные в 2020 г., главными предикторами депрессии у пользователей КОК оказались исходные нарушения настроения и неудачный опыт применения комбинированной гормональной контрацепции в прошлом [7]. То есть причины депрессии на фоне

гормональной контрацепции очевидно психологического свойства. В другом исследовании на фоне приема КОК уровень депрессии снижался на 30% через 1 год использования гормональных средств [8]. В проведенном нами исследовании также наблюдалось снижение частоты и выраженности депрессии. Возможно, для женщин может быть выгодным иметь более стабильные уровни половых гормонов на протяжении всего цикла. Снижение уровня эстрогенов, связанное с менструальным циклом, сопровождается локальным и системным повышением количества воспалительных молекул, выделяемых тучными клетками. С этим связывают появление системных эффектов, таких как депрессия, усталость, головная боль [9]. В настоящем исследовании положительные эффекты КОК мы связываем со стабильным уровнем эстрогенов, а также биоидентичностью эстрогена, входящего в его состав, эндогенному.

Механизмы негативного влияния гормональной контрацепции на сексуальную функцию женщин остаются неясными. Сухость влагалища из-за низких доз этинилэстрадиола (ЭЭ), гипоандрогения за счет увеличения уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), рассматриваются сегодня как основные причины снижения сексуальной функции [10, 11]. Установлено, что эстрогенный компонент КОК — этинилэстрадиол способствует увеличению уровня ГСПГ, что вызывает падение уровня свободного тестостерона. Также КОК подавляют выработку андрогенов яичниками и надпочечниками и ингибируют 5-альфа-редуктазу (фермент, превращающий тестостерон в дигидротестостерон) [12]. Но не все так однозначно. Нет доказательств того, что любое влияние КОК на сексуальную функцию вызвано снижением активности андрогенов [13]. Согласно заявлению Европейского общества сексуальной медицины (ESSM), влияние гормональных контрацептивов на сексуальную функцию изучено недостаточно и остается в настоящее время спорным [8].



E2/NOMAC — комбинированный оральный контрацептив нового поколения, эстрогенный компонент которого структурно идентичен эндогенному 17 $\beta$ -эстрадиолу, который естественным образом вырабатывается яичниками. Предыдущие исследования показали улучшение качества жизни женщин, которые перешли с других КОК на препарат на основе природного эстрогена [14]. В исследовании BOLERO, в котором изучался реальный опыт женщин, которым назначали E2/NOMAC, выявлена хорошая приемлемость и высокая удовлетворенность при использовании в течение 12 месяцев. Авторы отметили улучшение настроения и удовлетворительное либидо у большинства женщин [15]. В публикации S. Caruso и соавт. представлены данные об улучшении сексуальной функции среди женщин, которые решили перейти на E2/NOMAC при сексуальной дисфункции, вызванной приемом других КОК [16].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают ранее опубликованные исследования. Прием комбинированного орального контрацептива, содержащего 17 $\beta$ -эстрадиол, в течение 6 месяцев не оказывал отрицательного влияния на сексуальность и качество жизни женщин, при этом приводил к снижению частоты и выраженности депрессии. Отмечалось статистически значимое снижение уровня андрогенов на фоне незначительной тенденции к увеличению уровня ГСПГ, а уменьшение уровня общего тестостерона, по результатам корреляционного анализа, было связано с увеличением суммарного индекса женской сексуальной функции. Полученные результаты подтверждают неоднозначность зависимости сексуальной функции женщин, принимающих КОК, от уровня гормонов в крови.

Полученная клиническая информация будет востребована при консультировании женщин и окажет помощь в выборе приемлемого метода контрацепции.

**Габидуллина Р.И.**

<https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

**Галимьянова Э.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-5356-641X>

**Еремкина В.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-1217-0915>

**Шарапова А.М.**

<https://orcid.org/0000-0002-8782-7574>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Burkman R., Bell C., Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio // *Contraception*. — 2011. — Vol. 84. — P. 19–34.

2. Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 $\beta$ -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 2011. — Vol. 16 (6). — P. 430–443.

3. Ågren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 $\beta$ -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. — 2011. — Vol. 16 (6). — P. 444–457.

4. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины // *Доктор.Ру*. — 2017. — № 3 (132). — С. 37–42.

5. Burrows L.J., Basha M., Goldstein A.T. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: A review // *J Sex Med*. — 2012. — Vol. 9. — P. 2213–2223.

6. Lundin C., Danielsson K.G., Bixo M. et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle—A double-blind, placebo-controlled randomized trial // *Psychoneuroendocrinology*. — 2017. — Vol. 76. — P. 135–143.

7. Scheuringer A., Lundin C., Derntl B. et al. Use of an estradiol-based combined oral contraceptives has no influence on attentional bias or depressive symptoms in healthy women // *Psychoneuroendocrinology*. — 2020. — Vol. 113. — P. 104544.

8. Both S., Lew-Starowicz M., Luria M. et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM) // *J Sex Med*. — 2019. — Vol. 16 (11). — P. 1681–1695.

9. Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval // *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care*. — 2016. — № 21. — P. 93–105.

10. Nyunt A., Stephen G., Gibbin J. et al. Androgen status in healthy premenopausal women with loss of libido // *J. Sex. Marital. Ther.* — 2005. — Vol. 31. — P. 73–80.

11. Smith N.K., Jozkowski K.N., Sanders S.A. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure // *J Sex Med*. — 2014. — Vol. 11. — P. 462–470.

12. Warnock J.K., Clayton A., Croft H. et al. Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: Those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs // *J Sex Med*. — 2006. — Vol. 3. — P. 878–882.

13. De Castro Coelho F., Barros C. The Potential of Hormonal Contraception to Influence Female Sexuality // *Int J Reprod Med*. — 2019. — P. 9701384.

14. Lete I., de la Viuda E., Perez-Campos E. et al. Effect on quality of life of switching to combined oral contraception based on natural estrogen: an observational, multicentre, prospective phase IV study (ZOCAL Study) // *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care*. — 2016. — Vol. 21 (4). — P. 276–284.

15. Cagnacci A., Bastianelli C., Neri M. et al. Treatment continuation and satisfaction in women using combined oral contraception with norgestrel acetate and oestradiol: a multicentre, prospective cohort study (BOLERO) // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. — 2018, Dec. — Vol. 23 (6). — P. 393–399. DOI: 10.1080/13625187.2018.1541080. Epub 2018 Nov 22.

16. Caruso S., Cianci S., Cariola M. et al. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol // *Journal of Women's Health*. — 2017. — Vol. 26 (7). — P. 728–734.

**Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.**

## ПЕДИАТРИЯ

УДК 616-089.819.843:612.35

**С.В. БАЙКО**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы

**Контактная информация:****Байко Сергей Валерьевич** — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры детских болезней**Адрес:** 220020, ул. Нарочанская 17, г. Минск, Беларусь, **тел.:** +375-17-250-37-61, **e-mail:** baiko@yandex.ru

Первичная гипероксалурия (ПГ) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма гликоксилата печени и приводящее к чрезмерной продукции оксалатов. Из трех типов ПГ 1-й тип — наиболее частая и тяжелая форма заболевания, в основе которой лежит дефицит или отсутствие печеночного, витамин B6-зависимого, пероксисомального фермента аланин-гликоксилатаминотрансферазы (AGT). При всех типах ПГ определяется повышенная экскреция оксалатов с мочой ( $> 1$  ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/24 ч), что приводит к рецидивирующему уролитиазу и/или прогрессирующему нефрокальцинозу, а в последующем, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), к отложению оксалатов в тканях организма и развитию системного оксалоза. ПГ 1 типа диагностируется поздно, у  $> 30\%$  пациентов уже на стадии терминальной почечной недостаточности (тХПН). Каждый четвертый пациент с ПГ 2 типа достигает тХПН, а при 3 типе случаи тХПН крайне редки.

Диагноз ПГ основывается на клинических проявлениях заболевания, данных визуализирующих методов исследования (УЗИ, рентгенографии, компьютерной томографии), оценке состава мочевых камней, результатах генетического исследования.

Ранняя консервативная терапия (повышенное потребление жидкости, цитрат натрия и др.) направлена на сохранение почечной функции. Лечение пиридоксином может быть эффективно примерно у 30% пациентов с ПГ 1 типа. Время на диализе в ожидании трансплантации должно быть коротким для предотвращения развития тяжелого системного оксалоза. Методы трансплантации зависят от типа ПГ и от степени снижения СКФ, но комбинированная трансплантация печени и почек является предпочтительным методом при ПГ 1 типа. Необходимо иметь клиническую настороженность в отношении диагноза ПГ у пациентов с нефрокальцинозом и/или рецидивирующим уролитиазом, особенно если мочевые камни представлены преимущественно вевеллитом (моногидратом оксалата кальция), с целью раннего начала консервативного лечения и сохранения функции почек.

**Ключевые слова:** первичная гипероксалурия, диагностика, лечение, трансплантация печени и почки.

(Для цитирования: Байко С.В. Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 49-57)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-49-57

**S.V. BAIKO**

Belarusian State Medical University, Minsk

## Primary hyperoxaluria: diagnostics, treatment, outcomes

**Contact details:****Baiko S.V.** — MD, Professor of the 1st Department of Pediatrics**Address:** 19 Narochanskaya St., Belarus, Minsk, 220020, **tel.:** +375-17-250-37-61, **e-mail:** baiko@yandex.ru

Primary hyperoxaluria (PH) is a rare autosomal recessive disease caused by defects in liver glyoxylate metabolism and leading to overproduction of oxalates. Of the three types of PH, type I is the most common and severe form of the disease, which is caused by deficiency or loss of the liver-specific, vitamin B6-dependent, peroxisomal enzyme alanine-glyoxylateaminotransferase (AGT). In all types of PH, urinary excretion of oxalate is strongly elevated ( $> 1$  mmol /1,73 m<sup>2</sup>/24 h), which results in recurrent urolithiasis and/or progressive nephrocalcinosis and subsequently, with a decrease in glomerular filtration rate (GFR), to the deposition of oxalates in the tissues of the body and the development of systemic oxalosis. PH type I is diagnosed late, in  $> 30\%$  of patients already at the terminal stage of renal disease (ESRD). Every fourth patient with PH type II achieves ESRD, but cases of ESRD in type III are extremely rare.

The diagnosis of PH is based on clinical and imaging (ultrasound, X-ray, CT scan) findings, urine oxalate assessment, genetic analysis.

Early initiation of conservative treatment (high fluid intake, sodium citrate, etc.) is aimed at preserving renal function. Pyridoxine treatment can be effective in about 30% of patients with PH type I. Time on dialysis in anticipation of transplantation should be short to avoid overt systemic oxalosis. Transplantation methods depend on the type of PH and on the degree of GFR reduction, but combined liver and kidney transplantation is the method of choice in patients with primary hyperoxaluria type I.

High index of clinical suspicion of PH must be in patients with nephrocalcinosis and/or recurrent urolithiasis, especially if urinary stones are predominantly whewellite (calcium oxalate monohydrate) in order to start early conservative treatment and preserve kidney function.

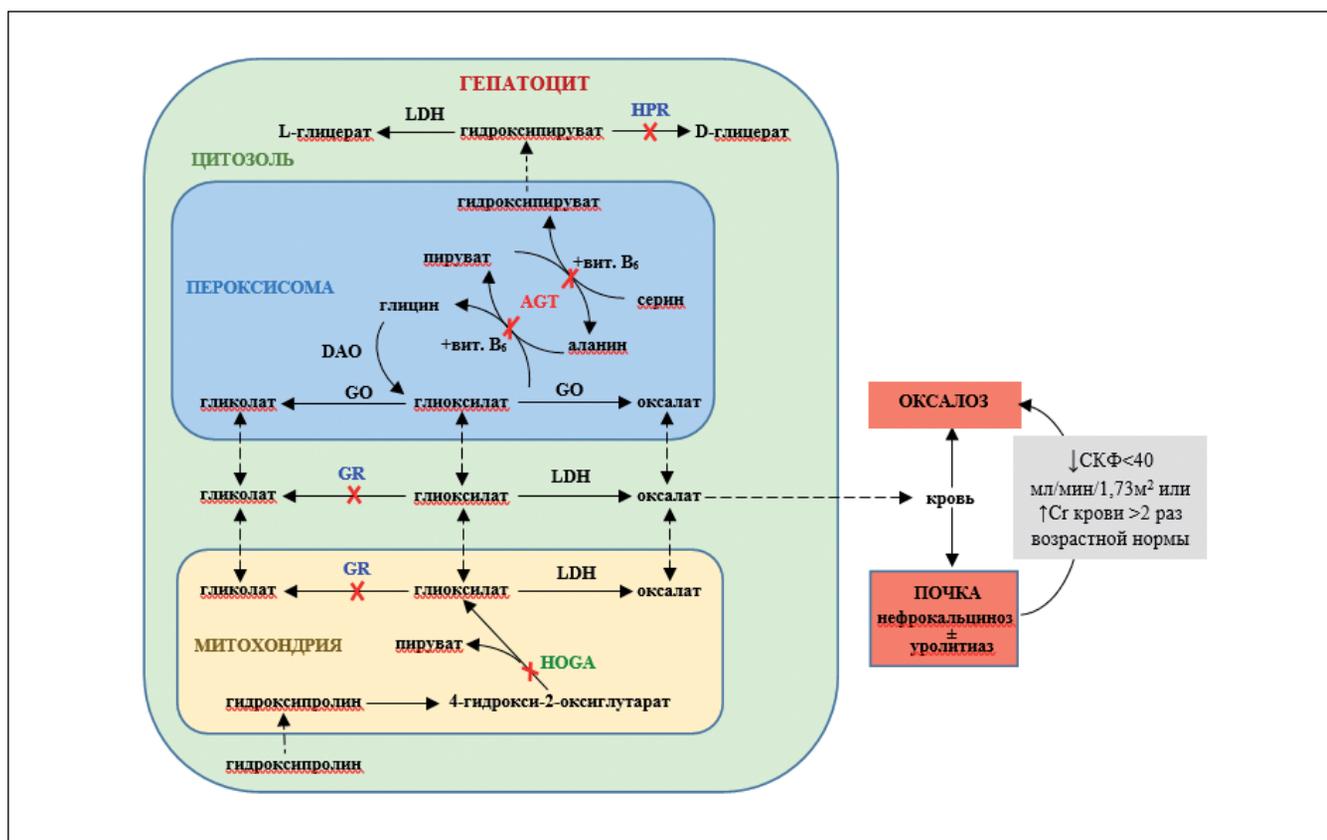
**Key words:** primary hyperoxaluria, diagnostics, treatment, liver and kidney transplantation.

(For citation: Baiko S.V. Primary hyperoxaluria: diagnostics, treatment, outcomes. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 49-57)

Первичная гипероксалурия (ПГ) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся ферментативным дефектом метаболизма глиоксилата и сопровождающееся увеличением выработки оксалатов. Характеризуется повышенной экскрецией оксалатов с мочой, рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) часто с развитием терминальной почечной недостаточности (тХПН) [1–2].

ПГ вызывается мутациями в одном из трех генов, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме глиоксилата (рис. 1) [3–9]:

- Тип 1 ПГ (ПГ1, OMIM # 259900) обусловлен дефектами в гене AGXT, который кодирует печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилатаминотрансферазу (AGT), что приводит к повышенному образованию оксалатов из глиоксилата [10]. Данный фермент катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, а ко-ферментом данной реакции выступает витамин



**Рисунок 1.** Генетические дефекты метаболизма глиоксилата, приводящие к трем типам первичной гипероксалурии (AGT — аланин-глиоксилатаминотрансфераза, GR — глиоксилатредуктаза, HPR — гидроксипируватредуктаза, HOGA — 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдолаза, GO — гликолат оксидаза, LDG — лактатдегидрогеназа, Cr — креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации)

**Figure 1.** Genetic defects in glyoxylate metabolism resulting in the three types of primary hyperoxaluria (AGT — alanine-glyoxylate aminotransferase, GR — glyoxylatereductase, HPR — hydroxypyruvatereductase, HOGA — 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase, GO — glycolate oxidase, LDG — lactate dehydrogenase, Cr — creatinin, GFR — glomerular filtration rate)



В6 (пиридоксин) (рис. 1). Доля 1-го типа в структуре ПГ составляет около 80% [11].

- Тип 2 ПГ (ПГ2, OMIM # 260000) связан с дефектами в гене GRHPR, который кодирует цитозольный фермент гидроксипируватредуктазу (HPR) и цитозольный / митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу (GR), катализирующие превращение гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат (рис. 1). ПГ2сопровождается увеличением образования оксалатов и L-глицерата. На долю 2-го типа приходится около 10% всех случаев ПГ [11].

- Тип 3 ПГ (ПГ3, OMIM # 613616) детерминирован мутациями в гене HOGA1, который кодирует специфичный для печени митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдолаза (рис. 1) с развитием гликолевой ацидурии [9, 12]. Тип 3 встречается примерно у 5% пациентов с ПГ[11].

- Приблизительно у 5% пациентов с первичной гипероксалурией не удается обнаружить какие-либо мутации в генах AGXT, GRHPR или HOGA1.

### Первичная гипероксалурия 1 типа

Заблеваемость ПГ1 в Европе составляет 1:100 тыс. новорожденных в год, распространенность колеблется от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в Европе и Северной Америке [3, 4]. Доля ПГ1 в структуре причин тХПН у детей, по данным национальных регистров США, Европы, Японии, составляет менее 1% [3, 6].

**Патогенез.** Ген AGXT локализован на хромосоме 2q37.3 и кодирует фермент AGT с молекулярной массой около 43 кДа [2, 3, 7]. В гене AGXT было идентифицировано более 200 гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций, которые обнаружены во всех 11 экзонах [13, 14]. Мутации, большинство из которых приводят к значительной или полной потере активности фермента, представляют собой преимущественно одиночные нуклеотидные замены (75%), включая мутации миссенс, нонсенс и сайт сплайсинга, реже делеции и инсерции [13, 14].

Эти мутации приводят к трем различным экспрессиям белка AGT и его активности [10]:

- отсутствие как белка AGT, так и его каталитической активности, которое наблюдается приблизительно у 40% пациентов;

- наличие белка AGT, но отсутствие его каталитической активности, которое встречается примерно у 15% пациентов;

- наличие как белка AGT, так и его каталитической активности, но на уровнях, которые на 50% ниже нормальных значений. У этих пациентов большая часть AGT локализуется в митохондриях, а не в пероксисомах. Четыре мутации (Gly170Arg, Ile244Thr, Phe152Ile и Gly41Arg) приводят к экспрессии белка AGT с частичным сохранением его активности.

В одном исследовании у 48 пациентов с ПГ1, подтвержденной биопсией печени, проведено секвенирование всего гена AGXT, и у 47 обследованных выявлены мутации [15]. Когда данные секвенирования были ограничены 3 из 11 наиболее часто поражаемых экзонах (1, 4 и 7), молекулярный анализ смог обнаружить генетический дефект у 37 из 48 пациентов (77%).

Существует некоторая корреляция между генотипом и фенотипом для специфических мутаций гена AGXT. В частности, экскреция оксалата с мочой может быть значительно снижена у пациентов с наиболее распространенной мутацией p.Gly170Arg

с помощью приема пиридоксина, что приводит к улучшению отдаленных результатов при установлении диагноза на ранних стадиях [16, 17]. Подобный положительный ответ на лечение пиридоксином также наблюдается у пациентов с мутациями p.Phe152Ile [18].

**Оксалурия и поражение почек.** Оксалат кальция плохо растворяется в жидкостях и основным путем его выведения из организма являются почки. У пациентов с ПГ1 экскреция оксалата с мочой превышает 1 ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут (в норме < 0,5 ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут) [19]. Избыточное выведение оксалата кальция с мочой сопровождается агрегацией кристаллов с развитием мочекаменной болезни (уролитиаза) и/или нефрокальциноза. Прогрессирование повреждения и асептического воспаления приводит к развитию интерстициального фиброза, ухудшению функции почек и в итоге к тХПН. Другие осложнения, связанные с мочекаменной болезнью, такие как инфекция и обструкция, также способствуют повреждению почек [19].

Наличие нефрокальциноза ассоциировано с повышенным риском развития почечной недостаточности, в то время как не выявлено такой связи с количеством камней и событий с ними связанных [20].

Когда скорость клубочковой фильтрации становится ниже 30–40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, почечная способность выделять оксалат кальция значительно снижается [21]. При уровне оксалата плазмы > 30 мкмоль/л (в норме < 7,5 мкмоль/л, соотношение оксалат / креатинин крови < 0,19), начинается его отложение в других тканях, включая сетчатку, миокард, стенки сосудов, кожу, кости и центральную нервную систему, приводя к внепочечным проявлениям ПГ — системному оксалозу [2, 3, 5, 6].

### Клинические и лабораторные проявления.

Возрастной диапазон при постановке диагноза ПГ1 составляет от 1 года до 50 лет и старше, что связано с выраженной неоднородностью проявлений заболевания. По данным международного регистра ПГ1, средний возраст появления симптомов составляет 5,5 лет [22]. В серии случаев из 155 пациентов из 129 неродственных семей первые симптомы (главным образом, почечные проявления) имели место в возрасте до 1 года у 26% и после 15 лет у 21% [17].

Пять клинических проявлений ПГ1 были описаны в зависимости от возраста дебюта и почечных проявлений [17, 23, 24]:

- инфантильная форма дебютирует в возрасте до 1 года жизни и характеризуется наличием нефрокальциноза и прогрессирующей почечной недостаточности [17, 25, 26]. В исследовании 78 детей с подтвержденной ПГ1, первичные проявления заболевания отмечались в возрасте 4,9 ± 2,8 месяцев жизни в виде задержки роста и прибавки массы тела (у 22%), инфекции мочевых путей (у 21%) и уремии (у 14%). При рентгенологическом обследовании выявлены нефрокальциноз у 91% пациентов, уролитиаз — у 44% и оба варианта — у 22%, тХПН развивалась в среднем в 3,2 года жизни и в половине случаев присутствовала на момент постановки диагноза [26];

- ювенильная форма встречается у детей старше 1 года жизни с рецидивирующей мочекаменной болезнью и быстрым снижением функции почек. У этих пациентов первые симптомы ПГ1 чаще связаны с клиникой уролитиаза (почечная колика, гематурия и инфекция мочевых путей), а в некоторых случаях — с двусторонней обструкцией мочевых путей с развитием острого почечного повреждения



[11, 17]. Оксалатно-кальциевые камни являются рентгенконтрастными и, как правило, обнаруживаются в обеих почках;

- случайное выявление камнеобразования в зрелом возрасте;

- диагностика заболевания после его рецидива в трансплантированную почку;

- установление диагноза на основании семейного скрининга. В ранее представленной работе [17] из 155 пациентов у 20 диагностирована ПГ1 после семейного скрининга, включая трех человек, у которых болезнь протекала бессимптомно.

Задержка в диагностике нефрокальциноза / уролитиаза является распространенным явлением и приводит к значительному количеству пациентов с тХПН на начальном этапе [11]. Необходимость ранней диагностики крайне важна для начала интенсивной терапии, которая позволяет замедлить прогрессирование почечной недостаточности. В европейском регистре ESPN/ERA-EDTA средний возраст появления первых симптомов составлял 4 года, а средний возраст при постановке диагноза ПГ — 7,7 лет [27]. В этой группе 43% пациентов имели тХПН на момент постановки диагноза.

Клинические проявления системного оксалоза на фоне существенного снижения фильтрационной функции почек включают [3, 6]:

- нарушение сердечной проводимости, вплоть до внезапной остановки сердца;

- ухудшение периферического кровообращения, что может приводить к дистальной гангрене, а также к трудностям с формированием сосудистого доступа для гемодиализа;

- костные изменения, которые сопровождаются болью, развитием эритропоэтин-резистентной анемии и повышением риска спонтанных переломов. Оксалатные депозиты видны на рентгенограммах как плотные супраметафизарные полосы и наиболее заметны в метафизах длинных трубчатых костей. Костно-суставные осложнения более выражены при нахождении пациентов на диализе более одного года;

- синовиты с ограничением подвижности суставов и болью;

- снижение остроты зрения вследствие отложения оксалатов в сетчатке и макуле.

- нарушения функции других органов и систем, включая гипотиреоз, периферическую нейропатию, патологию зубов, а также кожные проявления, в том числе livedo reticularis, периферическую гангрену и метастатический кальциноз кожи.

Клинический диагноз ПГ1 следует заподозрить в следующих случаях [1, 3, 6, 22, 28]:

- при наличии рецидивирующего уролитиаза на фоне оксалатной кристаллурии и нормальной экскреции кальция и мочевой кислоты с мочой. Объем кристаллов оксалата в моче может превышать 200 мм<sup>3</sup>;

- если выявляемые камни представлены преимущественно моногидратом оксалата кальция (вевелитом) и являются рентгенконтрастными;

- при обнаружении нефрокальциноза, особенно если он связан со снижением скорости клубочковой фильтрации;

- исключены вторичные причины гипероксалурии, такие как желудочно-кишечные заболевания, прием внутрь мегадоз витамина С или повышенное потребление продуктов, богатых оксалатами.

Помимо уролитиаза поражение почек может проявляться двумя различными состояниями: ме-

дуллярным нефрокальцинозом, который хорошо оценивается при УЗИ, и кортикальным нефрокальцинозом, который лучше определяется при компьютерной томографии (КТ). КТ также позволяет обнаружить отложения оксалата в других органах, таких как кишечная стенка, мышцы, артерии [1].

**Экскреция оксалата с мочой.** Клинический диагноз основывается на увеличении экскреции оксалата с мочой —  $> 1$  ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут ( $> 90$  мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут), при норме —  $< 0,5$  ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут ( $< 45$  мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут) [2]. У пациентов с ПГ суточное выделение оксалатов с мочой, как правило, в 2 и более раз выше, чем у здоровых детей. Концентрация оксалата в плазме остается нормальной, пока скорость клубочковой фильтрации  $> 40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3].

Учитывая проблему сбора суточной мочи у младенцев и маленьких детей, оценку экскреции оксалатов у них проводят путем измерения соотношения оксалата и креатинина в разовой порции мочи. Хотя нормативные значения для соотношения оксалат / креатинин варьируют в зависимости от возраста и метода исследования, для скрининга гипероксалурии используют референсные значения, представленные в ряде публикаций [2, 6, 19].

Измерения оксалата в моче могут быть ложно низкими у пациентов с почечной недостаточностью. В этом случае (при СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендовано определение концентрации оксалата и гликолата плазмы [29]. В одном исследовании продемонстрировано, что у детей, нуждавшихся в гемодиализе, средние уровни оксалата плазмы были намного выше при ПГ1 по сравнению с другими причинами тХПН (126 против 44 мкмоль/л) [30].

Повышенная экскреция оксалата с мочой может наблюдаться у пациентов с избыточным потреблением оксалата (диетическая гипероксалурия) или у пациентов с повышенным всасыванием оксалата в кишечнике вследствие заболеваний тонкой кишки (кишечная гипероксалурия). Однако эти уровни обычно не так высоки, как у пациентов с ПГ1 [1, 28].

С целью дифференцирования первичной и вторичной гипероксалурии, а также различных типов первичной гипероксалурии требуется исследование экскреции органических кислот с мочой, таких как гликолевой (гликолата), глиоксаливой и L-глицириновой кислот (L-глицерата). При ПГ1 в 75% случаев определяется повышенная экскреция гликолата (норма  $< 0,5$  ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут или  $< 45$  мг/1,73 м<sup>2</sup>/сут) [2, 6, 19]. У пациентов с ПГ2 наблюдается повышенный уровень L-глицерата ( $> 28$  ммоль/моль креатинина) [31].

**Генетическое исследование.** Для окончательной диагностики ПГ1 необходимо проведение молекулярно-генетического исследования гена AGXT. Секвенирование всего гена позволяет выявлять мутации AGXT почти у всех пациентов с ПГ1 (98%). Секвенирование следующего поколения имеет сопоставимые диагностические характеристики с методами секвенирования первого поколения, обеспечивая быструю диагностику и снижение затрат [32].

Диагноз ПГ1 должен быть подтвержден до трансплантации печени, потому что остается неопределенным, необходима ли эта операция для пациентов с ПГ2.

Пренатальная диагностика может быть проведена путем тестирования ДНК ворсин хориона (12 недели гестации) или фетальных клеток (амниоцентез



на 18 неделе гестации) [3, 6]. Предимплантационная диагностика ПГ также возможна.

**Биопсия печени.** Если генетический анализ недоступен или генная мутация не была идентифицирована у пациента, у которого есть серьезные клинические подозрения на ПГ1, необходима биопсия печени для подтверждения диагноза до трансплантации печени [1, 6].

**Дополнительные исследования.** После подтверждения диагноза ПГ1 проводится оценка структурных и функциональных нарушений потенциально пораженных органов, особенно при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3, 6]:

- почек — по определению уровня креатинина крови и рассчитанной на его основе скорости клубочковой фильтрации;

- костей — обнаружение метафизарных полос и диффузной деминерализации на рентгенограммах длинных трубчатых костей;

- щитовидной железы — УЗИ и гормональный профиль;

- сердца — оценка нарушений сердечной проводимости по данным ЭКГ;

- крови — измерение гемоглобина для выявления анемии вследствие хронического заболевания почек или в результате отложения оксалатов в костном мозге;

У пациентов с системным оксалозом план обследования также включает осмотр офтальмолога (включая фундоскопию), определение плотности костной ткани, проведение эхокардиографии.

**Лечение.** Целью лечения ПГ1 является предотвращение отложения оксалата кальция в органах и тканях путем снижения его выработки и концентрации в моче. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение имеют решающее значение для сохранения функции почек. Консервативная терапия должна начинаться сразу, как только диагноз ПГ1 заподозрен, и включать следующие мероприятия [1, 3, 6, 19, 28, 33]:

- увеличение потребления жидкости (> 2–3 л/м<sup>2</sup>/сут), распределяемое равномерно в течение дня, позволяет снизить концентрацию оксалатов в моче и уменьшить их отложение внутри канальцев. У маленьких детей для поддержания круглосуточной высокой скорости мочеобразования может потребоваться использование назогастрального зонда или чрезкожной гастростомии;

- прием препаратов цитрата калия с целью ингибирования кристаллизации оксалата кальция и подщелачивания мочи в дозе 0,1–0,15 г/кг/сут. pH мочи должен поддерживаться в пределах 6,2–6,8. У пациентов с почечной недостаточностью калиевая соль может быть заменена цитратом натрия. Также растворимость оксалата кальция может быть повышена путем приема внутрь нейтрального фосфата (ортофосфата, в дозе 30–40 мг/кг/сут, максимально до 60 мг/кг/сут) и/или оксида магния (500 мг/м<sup>2</sup>/сут). Прием ортофосфата следует прекратить при снижении фильтрационной функции почек для предотвращения накопления фосфатов и ухудшения течения вторичного гиперпаратиреоза;

- абсорбция оксалата кальция в кишечнике у пациентов с ПГ1 и 2 типа ниже по сравнению со здоровыми людьми, поэтому только продукты с чрезмерным содержанием оксалата должны быть ограничены в рационе (чай, шоколад, шпинат и ревень). Поскольку большая часть оксалата является эндогенным источником, эти диетические меры малоэффективны. Не рекомендуется ограничивать

потребление кальция с пищей, так как он образует комплексы с оксалатом в кишечнике и препятствует его всасыванию. Следует избегать приема чрезмерных доз витаминов С и D;

- прием высоких доз пиридоксина (витамина В6) эффективен примерно у 10–30% пациентов с ПГ1, чаще при наличии гомозиготных мутаций p. Gly170Arg или p. Phe152Ile [2, 3, 6, 16, 33]. Начальная доза пиридоксина составляет 5 мг/кг в день с ее последующим увеличением (максимально до 20 мг/кг в день) [19]. Ответ на пиридоксин оценивается через 3 месяца приема и считается положительным, если суточная экскреция оксалатов с мочой уменьшается более чем на 30% [26]. Прием препарата прекращают, если нет значительного снижения экскреции оксалатов с мочой. При положительном ответе — пиридоксин принимается пожизненно или до трансплантации печени. Большие дозы пиридоксина могут вызывать сенсорную нейропатию [34].

В настоящее время не получено убедительных клинических данных эффективности использования пробиотика — *Oxalobacter formigenes* (облигатные анаэробные бактерии, естественно колонизирующие желудочно-кишечный тракт), который метаболизирует оксалаты в кишечнике, препятствуя их всасыванию [35].

Следующие исследования продемонстрировали эффективность медикаментозного лечения у пациентов раннего возраста с ПГ1 с относительно нормальной функцией почек:

- в проспективном исследовании 25 пациентов с ПГ 1 и 2 типов получали пиридоксин и ортофосфат [33]. Экскреция оксалатов с мочой уменьшилась примерно на 10%, среднее снижение скорости клубочковой фильтрации составило 1,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, а прогнозируемая выживаемость почек составила 89% через 10 лет и 74% через 20 лет. Ранее предполагалось, что 20-летняя выживаемость почек у нелеченых пациентов составляет всего 20%;

- в многоцентровом ретроспективном исследовании 20 из 22 детей с ПГ1 (средний возраст на момент постановки диагноза 2,4 года), которым проводилось медикаментозное лечение, не нуждались в трансплантации почек при среднем периоде наблюдения 8,7 года [36]. Лечение было начато в возрасте 4,2 года и включало в себя повышенное ежедневное потребление жидкости, подщелачивание мочи цитратом натрия или калия, или бикарбонатом натрия, или калия, прием магния и в некоторых случаях пиридоксина. У большинства пациентов была стабильная СКФ. У семи пациентов отмечалось снижение СКФ более чем на 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение периода исследования. Многофакторный анализ показал, что ухудшение почечной функции было связано с задержкой начала терапии, что указывает на то, что до начала консервативного лечения могли произойти необратимые повреждения почек.

**Будущие стратегии лечения.** Новые направления медикаментозной терапии ПГ1 включают в себя:

- биоактивные факторы, полученные из *Oxalobacter formigenes*, в экспериментальных моделях продемонстрировали обнадеживающие результаты в качестве терапевтического средства для профилактики и/или лечения гипероксалурии [37];

- хлорид деквалиния (DECA) также потенциально рассматривается в качестве лечения ПГ1, поскольку может восстанавливать нормальный перок-



сисомальный перенос AGT, тем самым ингибируя неправильно направленный его транспорт в митохондрии [38];

- терапия РНК-интерференцией (RNAi), направленная на гликолатоксидазу, истощает субстрат для оксалатного синтеза, тем самым снижая выработку оксалатов [39];

- стирипентол, противоэпилептическое лекарственное средство, снижающее выработку оксалата в печени. Является потенциально многообещающим средством, так как снижал экскрецию оксалатов с мочой и отложение оксалатов в почках в экспериментальной модели на крысах и уменьшал экскрецию оксалатов с мочой у 17-летнего пациента с тяжелой гипероксалурией 1-го типа [40].

**Урологическое лечение** требуется у пациентов с мочекаменной болезнью при развитии обструкции мочевыводящих путей. Нефростомия, уретероскопия и мочеточниковый JJ-стент являются предпочтительными вмешательствами для этих целей. Не рекомендуется открытое хирургическое удаление камней, поскольку это сопряжено с развитием острой почечной недостаточности, а также экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, которая потенциально может повредить почку при наличии в ней нефрокальциноза и микролитиаза [3, 6].

**Диализ.** Максимальное выведение оксалатов с помощью стандартных режимов гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) составляет от 950 до 1440 мкмоль/день, что значительно ниже суточной выработки оксалата от 3500 до 7500 мкмоль у пациентов с ПГ1 [41, 42]. Додиализный уровень оксалата плазмы колеблется от 100 до 200 мкмоль/л с 60–80% снижением после ГД. Тем не менее оксалат плазмы возвращается к 80% от значения до диализа в течение 24 ч и 95% через 48 ч после его окончания [30]. Как следствие, несмотря на стандартную поддерживающую диализную терапию, оксалат плазмы обычно превышает 30 мкмоль/л в течение значительного времени между процедурами диализа, тем самым увеличивая прогрессирование системного оксалоэза.

Пациентам, достигшим тХПН, требуется оптимизация заместительной почечной терапии для адекватной элиминации оксалатов [1, 3]:

- диализ следует начинать рано, до достижения тХПН (СКФ 20–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

- процедуру ГД следует проводить на максимальных скоростях кровотока и диализата с использованием высокопоточных диализаторов;

- предпочтительным является увеличение длительности сеанса ГД (например, 5–6-часовой ежедневный ГД, ночной ГД). Может быть использована комбинация ГД и ПД;

- необходимо стремиться к поддержанию уровня оксалата крови ниже 50 мкмоль/л.

У многих пациентов даже интенсивная диализная терапия остается недостаточной. Интенсификация диализа может быть полезной перед трансплантацией почки, чтобы предотвратить последующее повреждение аллотрансплантата.

**Трансплантация.** Оптимальная стратегия трансплантации для пациентов с ПГ1 остается неопределенной [43]. Доступны три варианта пересадки:

- комбинированная пересадка печени и почек;
- изолированная трансплантация печени;
- изолированная трансплантация почки.

Независимо от того, когда сделан выбор транс-

плантации, процедура должна выполняться в центре, имеющем опыт трансплантации и ухода за пациентами с ПГ.

**Комбинированная трансплантация** печени и почек. Комбинированная трансплантация печени и почек все чаще становится вариантом лечения у детей с ПГ1 при прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) [3, 6, 25, 43–45]. Печень обеспечивает недостающий фермент, тем самым снижает выработку оксалатов до нормального уровня. Эта методика может рассматриваться только после подтверждения диагноза ПГ1. Результат одновременной трансплантации печени и почки, вероятно, наилучший, когда процедура выполняется до снижения СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Следующие исследования демонстрируют преимущества комбинированной трансплантации печени и почек:

- в международном регистре пациентов с ПГ1 оценивались результаты различных трансплантационных подходов, которые использовались в период с 1976 по 2009 гг. [43]. В когорту исследуемых было включено 32 пациента после изолированной трансплантации почки и 26 после комбинированной пересадки печени и почки. 3 человека после комбинированной операции умерли с функционирующими аллотрансплантатами, что привело к снижению 5-летней выживаемости пациентов (67 против 100%). Однако 3-летняя выживаемость почечного трансплантата у выживших была выше при комбинированной трансплантации по сравнению с изолированной почкой (95 против 56%);

- в европейском отчете выживаемость почечного трансплантата пациентов с ПГ1 моложе 19 лет через 3 месяца и 5 лет после изолированной трансплантации почки составила только 54 и 14%, по сравнению с 82 и 76% после комбинированной пересадки печени и почки [27]. Это предполагает, что изолированная трансплантация почки не является хорошим вариантом лечения для детей с прогрессирующей почечной недостаточностью [27];

- долгосрочные результаты лечения 54 пациентов с ПГ1, включенных в исследование в 1979–2010 гг., не различались по 10-летней выживаемости пациентов между теми, кому была пересажена печень и почка (n = 33) и только почка (n = 21) (78 против 70%) [45], в то время как 10-летняя выживаемость почечного трансплантата была лучше после комбинированной операции (87 против 13%).

После трансплантации происходит постепенная мобилизация депозитов оксалата из тканей и повышается их экскреция с мочой, которая может сохраняться в течение двух или даже более лет до удаления всех запасов из организма [43]. У пациентов, перенесших комбинированную трансплантацию печени и почек, применяются те же стратегии лечения для уменьшения гипероксалурии, что и при изолированной пересадке почки. Это включает повышенное потребление жидкости, прием ортофосфата, цитрата калия, оксида магния и у чувствительных пациентов — пиридоксина. Медикаментозное лечение прекращается, когда экскреция оксалатов с мочой возвращается к нормальным значениям. Двухстороннее удаление собственных почек во время трансплантации уменьшает запасы оксалатов [46].

**Последовательная трансплантация** печени и почек. Другим вариантом является последовательная трансплантация (первая печень с последующей трансплантацией почки), которая проводится у де-



тей с ПГ1 и тХПН [47, 48]. Обоснование, лежащее в основе этого подхода, заключается в том, что первоначальная трансплантация печени позволяет проводить интенсивный диализ, чтобы очистить от запасов оксалатов ткани пациентов, которые длительное время находились на диализе, снижая риск в последующем повреждения пересаженной почки. Кроме того, последовательная трансплантация может быть выполнена маленьким реципиентам, у которых комбинированная одновременная пересадка невозможна из-за анатомических причин или нестабильности пациента [44, 48].

**Изолированная трансплантация печени.** Изолированная трансплантация печени была предложена для пациентов с ПГ1 и быстрым прогрессированием ХБП, которые все еще имели скорость клубочковой фильтрации от 40 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [47]. По данным многочисленных работ показано, что превентивная изолированная трансплантация печени приводит к долгосрочному улучшению функции почек у этой группы пациентов [47, 49, 50].

Однако для трансплантации печени требуется нативная гепатэктомия, потому что любые оставшиеся дефектные клетки будут продолжать производить большое количество оксалатов. Значительная заболеваемость и смертность, связанные с этой операцией, привели к колебаниям в пользу превентивной трансплантации печени при отсутствии значительной почечной недостаточности [51]. В частности, улучшение выживаемости почек, связанное с ранней диагностикой и началом интенсивной медикаментозной терапии, также способствовало нежеланию принять этот подход [3]. В одной серии случаев из 13 пациентов два пациента, которым предстояла последовательная трансплантация печени и почек, умерли после начальной пересадки печени в раннем послеоперационном периоде [44].

**Изолированная трансплантация** почки на современном этапе практически не рассматривается при ПГ1 из-за высокой частоты потерь аллотрансплантатов, повреждаемых мобилизованными из тканей оксалатами:

- результаты первых 98 пересадок почки до 1990 г. при ПГ1 (по данным регистра Европейской ассоциации диализа и трансплантации) были следующие: 3-летняя выживаемость трансплантата всего 23% для почек от живого и 17% — от умершего донора [52];

- долгосрочные результаты изолированной трансплантации почки прослежены у 100 детей с ПГ в регистре Европейского общества детских нефрологов, которым выполнена операция в период 1979–2009 гг. Годичная выживаемость трансплантата была ниже в группе пациентов с ПГ в сравнении с группой без ПГ (46 против 95%), также как и 3-летняя (28 против 90%), и 5-летняя (14 против 85%) [27].

**Изолированная трансплантация** почки может быть вариантом у отдельных пациентов с гомозиготными мутациями p.Gly170Arg или p.Phe152Ile, которые реагируют на терапию пиридоксином [3, 53]. Изолированная пересадка почки также может быть вариантом у взрослых с поздней формой заболевания.

### Первичная гипероксалурия 2 типа

Первичная гипероксалурия 2-го типа — это ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене GRHPR, который располагается на

хромосоме 9p13.2 и кодирует ферменты глиоксилат и пируватредуктазу (рис. 1) [7]. Описано 30 GRHPR мутаций, которые включают делеции, инсерции, миссенс и нонсенс мутации [5]. Наиболее распространенной мутацией является удаление одной пары оснований в экзоне 2 (с.103delG), которая встречается у 40% пациентов [7].

При ПГ2 увеличивается количество глиоксилата и гидроксипирувата, которые превращаются лактатдегидрогеназой в оксалат и L-глицерат (рис. 1). Эти метаболиты выделяются в избыточном количестве с мочой.

**Клинические проявления.** Ранее считалось, что пациенты с ПГ2 лучше сохраняют почечную функцию и имеют низкий риск развития тХПН по сравнению с ПГ1. Однако в самой большой опубликованной серии случаев сообщается о худшем прогнозе — у четверти пациентов из этой когорты развилась тХПН [54, 55].

По данным исследования, включавшего 101 пациента со средним периодом наблюдения 12,4 года, представлена характеристика ПГ2 [54]:

- средний возраст первого отмеченного симптома и установления диагноза составлял 3,2 года (от 0,1 до 31 года) и 8 лет (от 0,3 до 75 лет);

- уролитиаз был ведущим проявлением и встречался у более 80% пациентов. 22 человека имели одновременно уролитиаз и нефрокальциноз;

- в течение периода наблюдения 22 из 89 пациентов прогрессировали до тХПН, включая 11 человек, которые развили тХПН до установления диагноза ПГ2. Средний возраст достижения тХПН составил 40 лет (от 34 до 48 лет), что старше, чем это характерно для ПГ1. Кроме того, у 23 пациентов имелись признаки почечной недостаточности и только у 34 человек не выявлено нарушения функции почек;

- у четырех человек, все из которых прогрессировали до тХПН, имелись признаки системного оксалоза, включая отложение оксалатов в сетчатке у одного пациента, а также кардиомиопатию и нарушения проводимости у трех других.

Первичные клинические проявления ПГ2 связаны с рецидивирующими эпизодами уролитиаза, который проявлялся гематурией, почечной коликой, инфекцией мочевых путей и редко обструкцией мочевыводящих путей [54, 55].

**Диагноз** ПГ2 может быть заподозрен при выявлении мочекаменной болезни в детском возрасте и повышенной экскреции оксалатов и L-глицерата с мочой (> 28 ммоль/моль креатинина) [31, 56, 57].

Окончательный диагноз ПГ2 устанавливается на основании:

- молекулярно-генетического анализа, который обычно проводится в два этапа. Начальный этап включает анализ последовательности в экзонах 2 и 4 для выявления двух наиболее распространенных мутаций: с.103delG (40%) в экзоне 2 и с.403\_405+2delAAGT (16%) в экзоне 4 [7]. Если мутации не обнаружены, выполняется второй этап — секвенирование всех экзонов гена GRHPR;

- в тех случаях, когда мутацию не удается идентифицировать, требуется проведение биопсии печени, чтобы выявить снижение активности GR/HPR.

**Лечение.** Лечение ПГ2 преследует те же цели, что и ПГ1, а мероприятия направленные на это подробно описаны ранее: повышенное потребление жидкости, прием ортофосфата, цитрата калия, оксида магния. В отличие от ПГ1, терапия пиридоксином не снижает выработку оксалатов и не

рекомендована при ПГ2 [7].

У пациентов, которые прогрессируют до тХПН, рекомендованным подходом была изолированная трансплантация почки [19, 43]. Однако немедленный рецидив и последующая потеря трансплантата были зарегистрированы у ребенка с ПГ2 после такой операции [58]. У взрослого пациента сообщалось о комбинированной пересадке печени и почки, что привело к нормализации уровня оксалата плазмы, оксалата и L-глицирата мочи [59]. Требуется дополнительная информация, чтобы определить, показана ли трансплантация печени у пациентов с ПГ2 [5].

### Первичная гипероксалурия 3 типа

Первичная гипероксалурия 3-го типа имеет аутомно-рецессивный тип наследования и обусловлена мутациями в гене HOGA1 (ранее ген DHDPSL), который кодирует митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксоглутарат-альдозазу [8, 9, 12, 60, 61]. Этот фермент, экспрессируемый в печени и почках, является конечной стадией пути деградации гидроксипролина в митохондриях и катализирует расщепление 4-гидрокси-2-оксоглутарата (HOG) до пирувата и глиоксилата (рис. 1) [9]. Идиопатические камни оксалата кальция выявлялись у лиц с гетерозиготными мутациями гена HOGA1 [62].

ПГ3 обычно дебютирует в раннем возрасте (средний возраст 2 года) с симптомов, обусловленных рецидивирующей мочекаменной болезнью (гематурия, боль и/или инфекция мочевыводящих путей) [12, 61]. Гипероксалурия часто ассоциирована с гиперкальциурией [62]. Повышенная экскреция с мочой гидрокси-оксоглутарата может быть использована для диагностики заболевания (в норме экскреция HOG < 40 мкмоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут) [63]. В отличие от двух других форм ПГ, ПГ3 становится клинически бессимптомной в дальнейшей жизни, без рецидивов уролитиаза после шести лет [8]. Пациенты обычно не прогрессируют до почечной недостаточности [60, 61], хотя у некоторых может отмечаться умеренное снижение СКФ [64].

### Байко С.В.

<http://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bhasin B., Ürekli H.M., Atta M.G. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma // *World J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 4 (2). — P. 235-244.
2. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2012. — Vol. 8 (8). — P. 467-475.
3. Cochat P., Hulton S.A., Acquaviva C. et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27 (5). — P. 1729-1736.
4. Папиж С.В., Приходина Л.С., Захарова Е.Ю. и др. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа // *Клиническая нефрология.* — 2011. — № 4. — С. 63-69.
5. Cochat P., Rumsby G. Primary hyperoxaluria // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369 (7). — P. 649-658.
6. Milliner D.S., Harris P.C., Cogal A.G. et al. Primary Hyperoxaluria Type 1 // *Gene Reviews* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/> (дата обращения: 01.11.2020).
7. Rumsby G., Hulton S.A. Primary hyperoxaluria Type 2 // *Gene Reviews* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2692/> (дата обращения: 01.11.2020).
8. Milliner D.S., Harris P.C., Lieske J.C. Primary Hyperoxaluria Type 3 // *Gene Reviews* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316514/> (дата обращения: 01.11.2020).
9. Riedel T.J., Johnson L.C., Knight J. et al. Structural and Biochemical Studies of Human 4-hydroxy-2-oxoglutarate Aldolase: Implications for Hydroxyproline Metabolism in Primary Hyperoxaluria // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6 (10). — P. e26021.

10. Danpure C.J. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1995. — Vol. 10 (8). — P. 24-29.

11. Hoppe B., Langman C.B. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18 (10). — P. 986-991.

12. Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. et al. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 87 (3). — P. 392-399.

13. Williams E.L., Acquaviva C., Amoroso A. et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene // *Hum. Mutat.* — 2009. — Vol. 30 (6). — P. 910-917.

14. Singh P., Chebib F., Cogal A. et al. Pyridoxine responsiveness in Type 1 Primary Hyperoxaluria patient with rare (atypical) AGXT gene mutation // *Kidney International Reports.* — 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.004>

15. Monico C.G., Rossetti S., Schwanz H.A. et al. Comprehensive mutation screening in 55 probands with type 1 primary hyperoxaluria shows feasibility of a gene-based diagnosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18 (6). — P. 1905-1914.

16. Monico C.G., Rossetti S., Olson J.B. et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67 (5). — P. 1704-1709.

17. Harambat J., Fargue S., Acquaviva C. et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 77 (5). — P. 443-449.

18. Cellini B., Montioli R., Paiardini A. et al. Molecular Insight into the Synergism between the Minor Allele of Human Liver Peroxisomal Alanine: Glyoxylate Aminotransferase and the F152I Mutation // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284 (13). — P. 8349-8358.

19. Hoppe B., Beck B.B., Milliner D.S. The primary hyperoxaluria // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 75 (12). — P. 1264-1271.

20. Tang X., Bergstralh E.J., Mehta R.A. et al. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 87 (3). — P. 623-631.

21. Perinpan M., Enders F.T., Mara K.C. et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease // *Clin. Biochem.* — 2017. — Vol. 50 (18). — P. 1014-1019.

22. Lieske J.C., Monico C.G., Holmes W.S. et al. International registry for primary hyperoxaluria // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — Vol. 25 (3). — P. 290-296.

23. Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1 // *Kidney Int.* — 2010. — Vol. 77 (5). — P. 383-385.

24. Cochat P., Liutkus A., Fargue S. et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21 (8). — P. 1075-1081.

25. Millan M.T., Berquist W.E., So S.K. et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 76 (10). — P. 1458-1463.

26. Cochat P., Koch Nogueira P.C., Mahmoud M.A. et al. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 135 (6). — P. 746-750.

27. Harambat J., van Stralen K.J., Espinosa L. et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 7 (3). — P. 458-465.

28. Hoppe B., Latta K., von Schnakenburg C. et al. Primary hyperoxaluria—the German experience // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — Vol. 25 (3). — P. 276-281.

29. Hoppe B., Kemper M.J., Bökenkamp A. et al. Plasma calcium-oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54 (3). — P. 921-925.

30. Hoppe B., Kemper M.J., Bökenkamp A. et al. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 56 (1). — P. 268-274.

31. Kemper M.J., Conrad S., Müller-Wiefel D.E. Primary hyperoxaluria type 2 // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156 (7). — P. 509-512.

32. Williams E.L., Bagg E.A., Mueller M. et al. Performance evaluation of Sanger sequencing for the diagnosis of primary hyperoxaluria and comparison with targeted next generation sequencing // *Mol. Genet. Genomic. Med.* — 2015. — Vol. 3 (1). — P. 69-78.

33. Milliner D.S., Eickholt J.T., Bergstralh E.J. et al. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331 (23). — P. 1553-1558.

34. Cochat P., Collard L.B. Primary hyperoxaluria. In: *Pediatric Nephrology*, 5th ed., Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.

35. Milliner D., Hoppe B., Groothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered



- Oxalobacterformigenes to treat primary hyperoxaluria // Urolithiasis. — 2018. — Vol. 46 (4). — P. 313–323.
36. Fargue S., Harambat J., Gagnadoux M.F. et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1 // Kidney Int. — 2009. — Vol. 76 (7). — P. 767–773.
37. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D. et al. Oxalobacter formigenes-Derived Bioactive Factors Stimulate Oxalate Transport by Intestinal Epithelial Cells // J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — Vol. 28 (3). — P. 876–887.
38. Miyata N., Steffen J., Johnson M.E. et al. Pharmacologic rescue of an enzyme-transport defect in primary hyperoxaluria 1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2014. — Vol. 111 (40). — P. 14406–14411.
39. Liebow A., Li X., Racie T. et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria // J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — Vol. 28 (2). — P. 494–503.
40. Le Dudal M., Huguet L., Perez J. et al. Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning // J. Clin. Invest. — 2019. — Vol. 129 (6). — P. 2571–2577.
41. Hoppe B., Graf D., Offner G. et al. Oxalate elimination via hemodialysis or peritoneal dialysis in children with chronic renal failure // Pediatr. Nephrol. — 1996. — Vol. 10 (4). — P. 488–492.
42. Marangella M., Petrarulo M., Cosseddu D. et al. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, № 6. — P. 546–553.
43. Bergstralh E.J., Monico C.G., Lieske J.C. et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria // Am. J. Transplant. — 2010. — Vol. 10, № 11. — P. 2493–2501.
44. Brinkert F., Ganschow R., Helmke K. et al. Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth // Transplantation. — 2009. — Vol. 87, № 9. — P. 1415–1421.
45. Compagnon P., Metzler P., Samuel D. et al. Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience // Liver Transpl. — 2014. — Vol. 20, № 12. — P. 1475–1485.
46. Lee E., Ramos-Gonzalez G., Rödiger N. et al. Bilateral native nephrectomy to reduce oxalate stores in children at the time of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1 // Pediatr. Nephrol. — 2018. — Vol. 33, № 5. — P. 881–887.
47. Cochat P., Fargue S., Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation // Curr. Opin. Organ. Transplant. — 2010. — Vol. 15, № 5. — P. 590–593.
48. Sasaki K., Sakamoto S., Uchida H. et al. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: a winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases // Pediatr. Transplant. — 2015. — Vol. 19, № 1. — P. E1–6.
49. Galanti M., Contreras A. Excellent renal function and reversal of nephrocalcinosis 8 years after isolated liver transplantation in an infant with primary hyperoxaluria type 1 // Pediatr. Nephrol. — 2010. — Vol. 25, № 11. — P. 2359–2362.
50. Perera M.T., Sharif K., Lloyd C. et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 354–359.
51. Squires J., Nguyen C. Complexity of pre-emptive liver transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1 // Pediatr. Transplant. — 2016. — Vol. 20, № 5. — P. 604–606.
52. Broyer M., Brunner F.P., Brynger H. et al. Kidney transplantation in primary oxalosis: data from the EDTA Registry // Nephrol. Dial. Transplant. — 1990. — Vol. 5, № 5. — P. 332–336.
53. Lorenz E.C., Lieske J.C., Seide B.M. et al. Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant // Am. J. Transplant. — 2014. — Vol. 14, № 6. — P. 1433–1438.
54. Garrelfs S.F., Rumsby G., Peters-Sengers H. et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up // Kidney Int. — 2019. — Vol. 96, № 6. — P. 1389–1399.
55. Johnson S.A., Rumsby G., Cregeen D. et al. Primary hyperoxaluria type 2 in children // Pediatr. Nephrol. — 2002. — Vol. 17, № 8. — P. 597–601.
56. Chlebeck P.T., Milliner D.S., Smith L.H. Long-term prognosis in primary hyperoxaluria type II (L-glycericaciduria) // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 23, № 2. — P. 255–259.
57. Rumsby G., Sharma A., Cregeen D.P. et al. Primary hyperoxaluria type 2 without L-glycericaciduria: is the disease under-diagnosed? // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, № 8. — P. 1697–1699.
58. Naderi G., Latif A., Tabassomi F. et al. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2 // Pediatr. Transplant. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. E69–73.
59. Dhondup T., Lorenz E.C., Milliner D.S. et al. Combined Liver-Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 2: A Case Report // Am. J. Transplant. — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 253–257.
60. Beck B.B., Baasner A., Buescher A. et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies // Eur. J. Hum. Genet. — 2013. — Vol. 21, № 2. — P. 162–172.
61. Fang X., He L., Xu G. et al. Nine novel HOGA1 gene mutations identified in primary hyperoxaluria type 3 and distinct clinical and biochemical characteristics in Chinese children // Pediatr. Nephrol. — 2019. — Vol. 34, № 10. — P. 1785–1790.
62. Monico C.G., Rossetti S., Belostotsky R. et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 6, № 9. — P. 2289–2295.
63. Greed L., Willis F., Johnstone L. et al. Metabolite diagnosis of primary hyperoxaluria type 3 // Pediatr. Nephrol. — 2018. — Vol. 33, № 8. — P. 1443–1446.
64. Allard L., Cochat P., Leclerc A.L. et al. Renal function can be impaired in children with primary hyperoxaluria type 3 // Pediatr. Nephrol. — 2015. — Vol. 30, № 10. — P. 1807–1813.

## УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

### Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Структурированное резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть в формате .jpg, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- У авторов должен быть указан ORCID ID:
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в **порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

**Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.**

УДК 616.284-002.1

**Р.Н. МАМЛЕЕВ<sup>1,2</sup>, Е.В. ЛУЧКИНА<sup>2</sup>, И.Г. АНДРЕЕВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Квазиаллергия на β-лактамы антибиотики как предиктор терапевтических неудач при лечении острого среднего отита у детей

**Контактная информация:****Мамлеев Раушан Нурувич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, врач-клинический фармаколог**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-921-12-70, **e-mail:** r.mamleev@mail.ru

*Неправильный выбор стартового антибиотика является одной из причин терапевтической неудачи в лечении острого среднего отита у детей. В настоящее время в России и во всем мире отмечается высокая частота использования макролидов — препаратов с низкой активностью против *Streptococcus pneumoniae*. Назначение макролидов в отиатрии связано с опасением аллергии на β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины), однако это опасение сильно гипертрофировано и истинная анафилаксия встречается исключительно редко. В подавляющем числе наблюдений отмечается феномен квазиаллергии — кожная сыпь, не связанная с аллергией на антибиотик. Подробный аллергологический анамнез и использование апробированного алгоритма антибиотикотерапии позволяют избежать неоправданно частого назначения макролидов и обеспечивают эффективный контроль над очагом инфекции.*

**Ключевые слова:** дети, острый средний отит, антибиотики, анафилаксия, квазиаллергия, врачебные ошибки.

**(Для цитирования:** Мамлеев Р.Н., Лучкина Е.В., Андреева И.Г. Квазиаллергия на β-лактамы антибиотики как предиктор терапевтических неудач при лечении острого среднего отита у детей. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 58-62)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-58-62

**R.N. MAMLEEV<sup>1,2</sup>, E.V. LUCHKINA<sup>2</sup>, I.G. ANDREEVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

## Quasi-allergy to β-lactam antibiotics as a predictor of therapeutic failures in the treatment of acute otitis media in children

**Contact details:****Mamleev R.N.** — PhD (medicine), Associate Professor of Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-917-921-12-70, **e-mail:** r.mamleev@mail.ru

*The wrong choice of starting antibiotic is one of the reasons for therapeutic failure in the treatment of acute otitis media in children. Currently, in Russia and around the world, macrolides are frequently used — drugs with low activity against *Streptococcus pneumoniae*. Prescription of macrolides in otitis is associated with the fear of allergies to β-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins), but this fear is highly hypertrophied and true anaphylaxis is extremely rare. Most often, there is a phenomenon of quasi-allergy — a skin rash that is not associated with an allergy to an antibiotic. A detailed allergological history and the use of a proven algorithm of antibiotic therapy allow avoiding unnecessary frequent prescribing of macrolides and provide effective control over the focus of infection.*

**Key words:** children, acute otitis media, antibiotics, anaphylaxis, quasi-allergy, medical errors.

**(For citation:** Mamleev R.N., Luchkina E.V., Andreeva I.G. Quasi-allergy to β-lactam antibiotics as a predictor of therapeutic failures in the treatment of acute otitis media in children. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 58-62)



Несмотря на значительные успехи современной антибиотикотерапии, осложненное течение острых средних отитов (ОСО) у детей продолжает встречаться с досадным постоянством [1, 2]. Одной из причин того, что отиты у детей не всегда поддаются консервативной терапии и нередко переходят в «хирургическую фазу», является неправильная стартовая антибактериальная терапия [3]. Ошибки, допускаемые в антимикробной терапии, связаны не только с тем, что врачи недостаточно хорошо ориентируются в современной клинической фармакологии антибактериальных препаратов. Неправильная интерпретация анамнестических (в том числе алергоанамнеза) и клинических данных в детской отиатрии является «первым шагом» к неправильной терапии ОСО.

Цель исследования — провести анализ ошибок, которые индуцируются феноменом квазиаллергии, привлечь внимание педиатров к проблеме избыточного назначения макролидов, предложить пути разумного ограничения их использования при ОСО.

За последнее десятилетие ЛОР-инфекции у детей претерпели значительный патоморфоз. Оказывая помощь больным с ОСО, врачи нередко исходят из своего прошлого опыта, подчас не учитывают меняющихся реалий и появления новейших фактов и знаний, склонны пренебрегать ими. Патоморфоз в течении заболеваний ЛОР-органов обусловлен тремя основными факторами: включением 13-валентной пневмококковой вакцины в календарь прививок, изменением критериев живорождения и стремительным ростом вторичной антибиотикорезистентности у «привычных» респираторных патогенов.

Значимость последнего факторанаглядно демонстрирует рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к такому классу антибиотиков как макролиды — назначение 14- и 15-членных макролидов (klarитромицин, азитромицин) при ОСО в настоящее время сопряжено с высоким риском «терапевтической неудачи» [4]. Фармакокинетика азитромицина позволяет ему хорошо накапливаться в тканях и медленно элиминировать из них. Длительные субоптимальные концентрации азитромицина в слизистых оболочках приводят к стимуляции у пневмококков и пиогенных стрептококков таких механизмов резистентности, как модификация мишени (метилование рибосом) и/или активное выведение антибиотика из микробной клетки («эффлюкс»), при этом тип резистентности может сильно варьировать в зависимости от региона [5, 6]. В испанском исследовании был выявлен «лучший предиктор» для развития устойчивости *S. pneumoniae* к эритромицину — употребление макролидов с длительным периодом полувыведения [7]. Бактериостатический эффект макролидов, в отличие от бактерицидного действия  $\beta$ -лактамов, является возможным тому объяснением [5]. Этот же аспект объясняет отсутствие синергизма между макролидами и  $\beta$ -лактамами при их совместном применении [8]. Макролид-резистентные штаммы быстро и надолго колонизируют носоглотку, особенно при профилактическом приеме азитромицина [6]; при дисфункции слуховой трубы эти штаммы могут заселить полость среднего уха. Следует помнить и о низкой антигеофильной активности макролидов [9].

Исследование, посвященное практике назначений антибиотиков в амбулаториях США, показало,

что в конце XX в. снизилась частота назначений аминопенициллинов, цефалоспоринов и эритромицина, но «драматически» выросла частота назначений азитромицина и klarитромицина (+388%), что уже тогда вызвало у авторов серьезную озабоченность [10].

Московское исследование выявило, что у 34% детей с ОСО выделенные пневмококки были устойчивы к эритромицину [11]. Сравнительное исследование, проведенное в 5 странах, показало, что из 148 «российских» штаммов *S. pneumoniae* резистентность к klarитромицину продемонстрировали 43,2%, а к азитромицину — 43,9% изолятов [12]. Резистентность пневмококков, превышающая 40% при известном уровне «отсечения» в 15%, позволяет уверенно прогнозировать неэффективность азитромицина и klarитромицина при терапии ОСО, что мы неоднократно наблюдали у предлеченных пациентов.

Ограничительная политика в использовании антибиотиков является одним из приоритетных направлений современной медицины, а разумное ограничение использования макролидов становится «осознанной необходимостью» [13]. ВОЗ в своем Model List of Essential Medicines for Children относит азитромицин к Watch group («группа наблюдения») и не рассматривает его как препарат для лечения ОСО [14]. Опыт успешной борьбы с устойчивостью патогенов к макролидам путем директивного снижения их назначений при стрептококковых инфекциях убедительно продемонстрировали Япония [15] и Финляндия [16]. Однако авторы уже в конце XX в. высказывали озабоченность, что широкое использование новых макролидов, особенно азитромицина, может привести к повторному росту частоты макролид-резистентных штаммов пиогенных стрептококков. Эту же мысль высказывает польский отоларинголог P. Albrecht: «Самая распространенная ошибка в антибактериальной терапии — начинать ее с макролидов, особенно азитромицина — "удобного" антибиотика, но с наибольшей силой стимулирующего лекарственную устойчивость ко всем макролидам» [17].

Если нарастающая устойчивость  $\beta$ -лактамов к макролидам является фактом, не вызывающим сомнения, то весьмастораживает рост макролид-устойчивости и у атипичных микробов, ведь в этой «нише» макролиды долго не имели альтернативы. Так, в китайском исследовании 65,4% *Mycoplasma pneumoniae* были устойчивы к эритромицину и азитромицину [18], что, по мнению авторов, связано со «злоупотреблением антибиотиками в Китае».

Опыт ведения больных с ОСО показывает, что в педиатрии макролиды по-прежнему назначаются с пугающей частотой. Ключевым в сохранении этой тенденции мы считаем феномен квазиаллергии — неправильную интерпретацию анамнестических и клинических данных о наличии «аллергии» на один из  $\beta$ -лактамов (чаще всего амоксициллин или цефтриаксон) или на все  $\beta$ -лактамы, при этом квазиаллергия включает в себя псевдоаллергические и прочие высыпания на коже, причинно приписываемые антибиотикам.

Указания на непереносимость амоксициллина или других антибиотиков, имеющих структурное родство ( $\beta$ -лактамоное кольцо), достаточно часты как в амбулаторной педиатрической службе, так и в стационарах. Несомненно, аллергия на  $\beta$ -лактамы остается наиболее частой причиной лекарственных реакций, опосредованных спец-

ифическими иммунологическими механизмами [19, 20]. Применение пенициллинов в 5% случаев сопровождается аллергией [13]. Однако истинные IgE-опосредованные аллергические реакции (I тип гиперчувствительности по классификации Gell-Coombs) достаточно редки: так, M. Pichicho отмечает, что истинные аллергические реакции на амоксициллин у пациентов, имеющих в анамнезе «аллергию на пенициллины», встречаются не более чем в 10% случаев [20, 21]. Следовательно, подавляющее большинство таких «аллергий» являются псевдоаллергическими реакциями (при инфекционном мононуклеозе, ЦМВИ, при одновременном назначении аллопуринола и т. д.). Сыпь может быть также проявлением истинной аллергии на другие препараты (аллергия у пациента на фоне полипрагмазии — не редкость, но «виновником» аллергии традиционно объявляется антибиотик) или на продукты питания, употребление которых по времени совпадает с приемом антибиотика. Многие вирусные инфекции (краснуха, внезапная экзантема, энтеровирусная инфекция и др.) проявляются макуло-папулезной сыпью, внешне похожей на аллергическую. В нашей практике встречалась ситуация, когда у пациентки с ОСО возникновение «покраснения кожи за ухом» было расценено участковым педиатром как «аллергия на антибиотик», препарат был отменен, и ребенок с мастоидитом и субпериостальным абсцессом в течение последующих 2 суток вообще не получал антимикробной терапии, что потребовало проведения антромастоидотомии. У подростков мы также встречали квазиаллергию в рамках психосоматической патологии.

Высыпания на коже при квазиаллергии возникают одновременно с приемом антибиотика или после начала его приема — на следующий день или даже через несколько дней. Последующая отмена антибиотика и назначение антигистаминных сопровождаются естественной инволюцией сыпи, что еще больше укрепляет врача во мнении об «аллергической» природе высыпаний и узаконивает «аллергию на антибиотик» в медицинской документации.

Вывод о наличии аллергии часто делается ретроспективно, со слов родителей ребенка. По прошествии нескольких лет после эпизода родители могут не вспомнить точно последовательность событий; при детальном расспросе мама нередко признает, что антибиотик был назначен уже на фоне имевшейся сыпи. Родители часто путаются в торговых названиях антибиотиков, или отмечается аллергия на амоксициллин при нормальной переносимости амоксициллин / клавуланата, или жалоба на аллергию на цефтриаксон входит в конфликт с тем, что пациент раньше уже получал курс цефаксона. Врач, детально собирающий анамнез, может критически и даже скептически отнестись к этой информации, но игнорировать ее он уже не может. Ситуация проецируется в сознании врача как потенциальная угроза для пациента и, в случае ее реализации, как возможность санкций против врача, допустившего эту угрозу. Современное уголовное право трактует такое деяние как «причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности, совершенное вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей» (УК РФ ст. 118). «Священный трепет» врачей перед лекарственной аллергией связывает по рукам при оказании медицинской помощи, и гиппократовское «Не навреди!» трансформируется в малодушное «Как бы чего не вышло...»

Однозначно снять диагноз «лекарственная аллергия» можно, только определив уровень IgE к конкретному препарату, однако даже в стационарах 3-го уровня нет возможности подобного обследования, а провокационные пробы могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными [22–24]. Консультация аллерголога редко вносит ясность в этом вопросе, поскольку консультант перестраховывается и рекомендует «не назначать все β-лактамы».

Наш опыт показывает, что тщательный расспрос родителей и сопоставление «аллергических» событий в причинно-следственном аспекте в большинстве случаев позволяют усомниться в наличии аллергии на конкретный препарат, а в ряде случаев с уверенностью утверждать, что у пациента нет аллергии на антибиотик. Мы твердо стоим на позиции, что в реальной клинической практике лучшей аллергологической пробой является хорошо собранный анамнез. Этот подход подкрепляется упомянутыми ранее данными, что около 90% пациентов, имеющих в анамнезе указание на переносимость амоксициллина, не имеют повышения уровня специфических IgE [20]. Похожая статистика встречается и в другой работе: истинная частота аллергии на β-лактамы у пациентов с подозрением на аллергию в Великобритании и Гонконге составила всего 14% [24].

В тех случаях, когда у пациента в анамнезе отмечается нетяжелая реакция на амоксициллин, показано назначение другого β-лактама — цефалоспорины. Однако еще одним «подводным камнем», приводящим к неправильной тактике антибиотикотерапии, является миф о «высокой частоте перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспоринами». Наши собеседования с практическими врачами и (что особенностораживает) с выпускниками медицинских вузов свидетельствуют: большинство врачей уверены, что перекрестная реакция между разными препаратами, имеющими β-лактаманное кольцо, встречается с частотой от 10 до 50%! Однако установлено, что феномен cross-reactivity между пенициллинами и цефалоспоринами 3-го поколения встречается не чаще 1%, что обусловлено боковыми радикалами, «скрадывающими» β-лактаманное кольцо в цефалоспоринах [20, 25].

В большинстве случаев при констатации ОСО у детей, особенно в возрасте до 2-х лет, необходимо назначение антибиотика. Непременным требованием к антибактериальному препарату является высокая активность против наиболее вероятного патогена — пневмококка. Такому требованию вполне соответствуют β-лактамы — пенициллины и парентеральные цефалоспорины 3-го поколения, назначение которых в подавляющем числе наблюдений вызывает клиническое и бактериологическое излечение пациентов [13]. Однако, если пациент стигматизирован «аллергией на пенициллины», опасение «перекрестной аллергии» побуждает педиатров и ЛОР-врачей заменять их не на другие β-лактамы (цефтриаксон или цефотаксим), а на обладающие низкой антипневмококковой активностью макролиды. Аналогично, при нетяжелой аллергии на цефалоспорины врач опасается назначать амоксициллин или амоксициллин / клавуланат и прописывает макролид.

Таким образом, гипертрофированное опасение перекрестной реакции на β-лактамы создает четкую предпосылку для назначения макролидов, что



часто не позволяет эрадикаровать патоген из полостей среднего уха, приводит к потере контроля над очагом инфекции и развитию тяжелых и осложненных форм ОСО, нередко требующих хирургического вмешательства [21]. Американские врачи категоричны: избегание цефалоспоринов, когда они являются препаратами выбора у пациента с аллергией на пенициллины, приводит к значительной заболеваемости, которая перевешивает низкий риск анафилаксии [20].

С целью оптимизации антибактериальной терапии и предотвращения «терапевтических неудач» при выявлении у пациента с ОСО «аллергии» на  $\beta$ -лактамы нами апробирован следующий алгоритм:

1. При нетяжелой (неанафилактической) реакции на пенициллины рекомендуется внутривенная инфузия (капельное введение) цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

2. При нетяжелой (неанафилактической) реакции на цефалоспорины рекомендуется внутривенная инфузия (капельное введение) пенициллинов (амоксциллин / клавуланат, ампициллин, ампициллин / сульбактам).

3. При нетяжелой (неанафилактической) реакции и на цефалоспорины, и на пенициллины показано назначение макролидов, при этом предпочтительнее отдавать макролидам с более высокой антипневмококковой активностью — 16-членным препаратом (например, джозамицину).

4. При анафилаксии на цефалоспорины или на пенициллины показано назначение макролидов (предпочтительнее 16-членных).

Следует отдавать себе отчет в том, что перекрестная реакция между  $\beta$ -лактамами маловероятна (< 1%), но полностью не исключена. Поэтому введение, например, амоксициллин / клавуланата при нетяжелой реакции на цефтриаксон должно быть капельным; оптимальной является инфузия в течение 20–30 мин. Если в ближайшие минуты инфузии возникнет аллергия, немедленное прекращение инфузии минимизирует объем препарата, попавшего в системный кровоток, в отличие от болюсного или внутримышечного введения. В таком подходе мы следуем гиппократовской заповеди: «Все, что делается постепенно, — безопасно. Все, что делается неожиданно и внезапно, — может навредить». Важным условием оказания помощи при анафилаксии является сохранение внутривенного доступа, что позволяет при развитии гипотензии быстро начать струйное введение физраствора.

Применяемый нами алгоритм назначения антибиотиков при квазиаллергии на  $\beta$ -лактамы учитывает еще одно обстоятельство: тяжелое / осложненное течение ОСО или невозможность перорального приема требуют парентерального введения антибиотика. В наиболее сложной ситуации, когда у детей с анамнезом анафилаксии на  $\beta$ -лактамы возникает необходимость парентерального введения не- $\beta$ -лактаманного антибиотика, нужен инфузионный антибиотик с хорошей антипневмококковой активностью. К сожалению, у джозамицина нет лекарственной формы для парентерального введения. Внутривенные формы азитромицина и кларитромицина не разрешены в детском возрасте, однако имеет значение даже не возрастное ограничение, а тот факт, что низкая антипневмококковая активность этих макролидов сопряжена с высоким риском «терапевтической неудачи». Выходом из этой ситуации мы считаем парентеральное назначение линкозамидов (линкомицина или клиндами-

цина), антипневмококковая активность которых эквивалентна джозамицину. При неэффективности линкомицина следует думать о гемофильной этиологии ОСО, так как *Haemophilus influenzae* природно устойчива к линкомицину, и именно для таких редких случаев в детском ЛОР-отделении должен быть ограниченный запас внутривенного левофлоксацина. Этот «респираторный» фторхинолон обладает и антигемофильной, и высокой антипневмококковой активностью (в отличие от цiproфлоксацина, имеющего низкую антипневмококковую активность) и считается разумной альтернативой при множественной аллергии к антибиотикам [26, 27]. Дозы левофлоксацина составляют 10–20 мг/кг/сут в 2 инфузии [28, 29]. Оформление протокола врачебной комиссии по назначению препаратов, имеющих возрастные ограничения, является важным процессуальным моментом, легитимирующим off-label-терапию. В тех случаях, когда у пациентов с анафилаксией в анамнезе высеваются кокки (MRSA или полирезистентный серотип 19A *S. pneumoniae*), показан линезолид. Применявшийся ранее в подобных ситуациях ванкомицин в настоящее время нежелателен: он создает недостаточные концентрации в тканях, а увеличение дозы лимитировано ототоксичностью, что при тяжелых формах ОСО может быть ошибочно расценено ЛОР-врачом как осложнение основного процесса в височной кости.

Таким образом, наш опыт работы в ЛОР-отделении детского многопрофильного стационара показал, что критическое отношение к квазиаллергии на  $\beta$ -лактамы, а также осознание того, что 14- и 15-членные макролиды обладают низкой активностью против пневмококка и гемофильной палочки и эта резистентность прогрессивно растет, позволяют минимизировать до разумных пределов практику назначения макролидов при ОСО, отдавая при необходимости предпочтение 16-членным макролидам и линкозамидам. Использование алгоритма антибиотикотерапии у больных с феноменом квазиаллергии позволило нам значительно чаще назначать при ОСО  $\beta$ -лактамы (пенициллины и цефалоспорины), эффективные против наиболее актуальных возбудителей, тем самым уменьшив число «терапевтических неудач». В заключение напомним слова, приписываемые Галену: «Qui bene interrogat, bene dignoscit; qui bene dignoscit, bene curat» — «Кто хорошо расспрашивает, хорошо ставит диагноз; кто хорошо ставит диагноз, хорошо лечит».

**Мамлеев Р.Н.**

<https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>

**Лучкина Е.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-0154-6489>

**Андреева И.Г.**

<https://orcid.org/0000-0001-9669-2707>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anne S., Schwartz S., Ishman S.L., Cohen M., Hopkins B. Medical Versus Surgical Treatment of Pediatric Acute Mastoiditis: A Systematic Review // *Laryngoscope*. — 2019 Mar. — Vol. 129 (3). — P. 754–760. DOI: 10.1002/lary.27462
2. Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д., Галиуллина А.Ф. Неврологические осложнения острых средних отитов у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2019. — № 64 (5). — С. 250–255. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-250-255
3. Красножен В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2018. — № 63 (5). — С. 202–206. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206



4. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Полякова А.С., Чашина И.Л., Хохлова Т.А., Гадлия Д.Д. и др. Низкая эффективность антибиотиков, назначаемых амбулаторно детям с пневмонией и острым средним отитом, как следствие несоблюдения клинических рекомендаций // Педиатрическая фармакология. — 2016. — № 13 (5). — С. 425–430. DOI: 10.15690/pf.v13i5.1636
5. César García-Rey, Lorenzo Aguilar, Fernando Baquero, Julio Casal, Rafael Dal-Ré. Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae* // Journal of Clinical Microbiology. — Jan 2002. — Vol. 40 (1). — P. 159–164. DOI: 10.1128/JCM.40.1.159-164.2002
6. Guchev I.A., Gray G.C., Klochkov O.I. Two regimens of azithromycin prophylaxis against community-acquired respiratory and skin/soft-tissue infections among military trainees // Clin Infect Dis. — 2004. — Vol. 38 (8). — P. 1095–1101. DOI: 10.1086/382879
7. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Giménez M.J., Aragoneses-Fenoll L., Hanquet G. et al. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007 // Journal of Clinical Microbiology. — Apr 2009. — Vol. 47 (4). — P. 1012–1020. DOI: 10.1128/JCM.01454-08
8. Lin E., Stanek R.J., Mufson M.A. Lack of synergy of erythromycin combined with penicillin or cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae* in vitro // Antimicrob Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47 (3). — P. 1151–1153. DOI: 10.1128/aac.47.3.1151-1153.2003
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
10. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000 // Emerg Infect Dis. — 2003ю — Vol. 9 (4). — P. 432–437. DOI:10.3201/eid0904.020268
11. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia // Pediatr Infect Dis J. — 2015. — Vol. 34 (3). — P. 255–260. DOI: 10.1097/INF.0000000000000554
12. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M.Y. et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study // Infect Dis Ther. — 2016 Jun. — Vol. 5 (2). — P. 139–153. DOI: 10.1007/s40121-016-0112-3
13. Стратегия и тактика рационального применения анти-микробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. — М.: Издательство Престо, 2014. — 121 с.
14. Электронный ресурс. — URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325773/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.05-eng.pdf?ua=1>
15. Fujita K., Murono K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan // Pediatr Infect Dis J. — 1994. — Vol. 13 (12). — P. 1075–1078. DOI: 10.1097/00006454-199412000-00001
16. Seppälä H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance // N Engl J Med. — 1997. — Vol. 337 (7). — P. 441–446. DOI: 10.1056/NEJM199708143370701
17. Albrecht P. Antibiotic therapy for an ENT specialist // Otolaryngol Pol. — 2018. — Vol. 72 (6). — P. 1–9. DOI: 10.5604/01.3001.0012.4704
18. Zhao F., Liu J., Shi W. et al. Antimicrobial susceptibility and genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* isolates in Beijing, China, from 2014 to 2016 // Antimicrob Resist Infect Control. — 2019. — Vol. 8. — P. 18. DOI: 10.1186/s13756-019-0469-7
19. Blanca M., Romano A., Torres M.J. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams // Allergy. — 2009. — Vol. 64 (2). — P. 183–193. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01924.x
20. Zagursky R.J., Pichichero M.E. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. The journal of allergy and clinical immunology // In Practice. — 2008. — Vol. 6 (1). — P. 72–81. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.027
21. Blumenthal K.G., Peter J.G., Trubiano J.A., Phillips E.J. Antibiotic allergy // Lancet. — 2019. — Vol. 393 (10167). — P. 183–198. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9
22. Kwon J.W., Kim Y.J., Yang M.S., Song W.J., Kim S.H., Cho S.H., Chang Y.S. Results of Intradermal Skin Testing with Cefazolin according to a History of Hypersensitivity to Antibiotics // J Korean Med Sci. — 2019 Dec. — Vol. 34 (50). — P. e319. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e319
23. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W. et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper // World Allergy Organ J. — 2020. — Vol. 13 (2). — P. 100080. Published 2020 Feb 25. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
24. Li P.H., Siew L.Q.C., Thomas I. et al. Beta-lactam allergy in Chinese patients and factors predicting genuine allergy // World Allergy Organ J. — 2019. — Vol. 12 (8). — P. 100048. Published 2019 Sep 16. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100048
25. Pichichero M.E. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients // J Fam Pract. — 2006. — Vol. 55 (2). — P. 106–112.
26. Leung A.K.C., Wong A.H.C., Hon K.L. Community-Acquired Pneumonia in Children // Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. — 2018. — Vol. 12 (2). — P. 136–144. DOI: 10.2174/1872213X12666180621163821
27. Patel K., Goldman J.L. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children // J Clin Pharmacol. — 2016. — Vol. 56 (9). — P. 1060–1075. DOI:10.1002/jcph.715
28. Principi N., Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children // Int J Antimicrob Agents. — 2015. — Vol. 45 (4). — P. 341–346. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.004
29. Bacci C., Galli L., de Martino M., Chiappini E. Fluoroquinolones in children: update of the literature // J Chemother. — 2015. — Vol. 27 (5). — P. 257–265. DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000054

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### НЕПОЛНАЯ СЕМЬЯ ВЛИЯЕТ НА ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ДЕВОЧЕК

Согласно исследованию, опубликованному в журнале *BMC Pediatrics*, девочки, которые не живут с обоими родителями с рождения до двух лет, могут иметь более высокий риск начала полового созревания в более молодом возрасте, чем девочки, живущие с обоими родителями.

Авторы предполагают, что их результаты подтверждают гипотезу о том, что стресс в раннем возрасте может влиять на наступление половой зрелости. По мнению авторов, риск раннего полового созревания потенциально может быть уменьшен с помощью

вмешательств, направленных на улучшение благополучия детей.

Группа исследователей из США обнаружила, что у девочек, которые не жили с обоими родителями от рождения до двух лет, вероятность начала менструации до 12 лет была на 38% выше, чем у девочек, которые жили с двумя родителями. У девочек, которые не жили с обоими родителями в возрасте от двух до шести лет, вероятность начала менструации до 12 лет была на 18% выше, чем у девочек, живущих в полной семье.

Источник: <https://www.medikforum.ru>



УДК 611.42:616-053.2

**О.И. ПИКУЗА, Е.А. САМОРОДНОВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Лимфаденопатии в педиатрической практике

### Контактная информация

**Пикуза Ольга Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии  
Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, тел.: +7-917-390-11-12, e-mail: pdb-fp@yandex.ru

**Цель исследования** — представить сведения об основных причинах возникновения лимфаденопатий у детей, этапах проведения дифференциально-диагностического поиска, вызывающих существенные затруднения у педиатра при постановке диагноза и определении тактики ведения пациента.

**Материал и методы.** Анализ литературных источников по теме лимфаденопатии у детей, особенностей клинических проявлений при неопухолевой и опухолевой этиологии процесса, подходов к дифференциальной диагностике.

**Результаты.** В статье приведены общие сведения об этиологии, классификации характерной клинической симптоматике лимфаденопатий у детей, необходимые врачу-педиатру для определения тактики наблюдения пациента с данной патологией.

**Выводы.** Для своевременной постановки диагноза ребенку с лимфаденопатией педиатру необходимы информированность по обширному спектру нозологий и внимание к каждой детали анамнеза, клинической картины и данным лабораторно-инструментального обследования, так как от этого зависит не только эффективность лечения, но и прогноз для жизни пациента.

**Ключевые слова:** дети, лимфаденопатии, лимфатические узлы, диагностика.

(Для цитирования: Пикуза О.И., Самороднова Е.А. Лимфаденопатии в педиатрической практике. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 63-68)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-63-68

**O.I. PIKUSA, E.A. SAMORODNOVA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Lymphadenopathies in pediatric practice

### Contact details:

**Pikusa O.I.** — MD, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics  
Address: 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan 420012, tel.: +7-917-390-11-12, e-mail: pdb-fp@yandex.ru

**The purpose** — to present the information on the main causes of lymphadenopathies in children and the stages of differential-diagnostic search which complicate diagnosing and determining the treatment tactics.

**Material and methods.** Analysis of literature data on lymphadenopathies in children, features of clinical manifestations under tumorous and non-tumorous etiology of the disease, and approaches to differential diagnostics.

**Results.** The article presents the general information on etiology and classification of the characteristic clinical symptoms of lymphadenopathies in children, which are necessary for a pediatrician to determining the treatment tactics of a patient with this pathology.

**Conclusion.** For duly diagnosing a child with lymphadenopathy, a pediatrician should be aware of a wide range of nosologies and be attentive to any detail of the case history, clinical picture and laboratory examination data, as it may influence not only the treatment efficiency but even life forecast for the patient.

**Key words:** children, lymphadenopathies, glands, diagnostics.

(For citation: Pikusa O.I., Samorodnova E.A. Lymphadenopathies in pediatric practice. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 63-68)

Лимфатическая система выполняет огромную функциональную нагрузку в поддержании гомеостаза, иммунных, обменных, транспортных процессах в организме ребенка. Периферические лимфатические узлы (ЛУ) представляют одну из наиболее значимых ее частей, к тому же доступ-

ную для обследования при проведении объективного осмотра. Поэтому выявление изменения числа и размеров ЛУ при пальпации в одной и более анатомических группах хрегистрируется в значительном числе случаев при широком круге инфекционных и неинфекционных заболеваний как с острым, так

и хроническим течением. Этот симптом обозначается термином «лимфаденопатия» (ЛАП) и всегда требует уточнения причины возникновения [1–8].

Такой пристальный интерес со стороны педиатров, хирургов, гематологов, онкологов и врачей других специальностей объясняется крайней неоднозначностью этого симптома. С одной стороны ЛАП фиксируется практически у 80% пациентов детского и подросткового возраста, являясь в основном реакцией иммунной системы на внедрение патогена, однако в ряде случаев это проявление тяжелых жизнеугрожающих онкологических и онкогематологических заболеваний. Поэтому сведения о этиопатогенезе ЛАП, знания о физиологических параметрах лимфатических узлов у детей различных возрастных групп являются определяющими для составления диагностического алгоритма и тактики наблюдения пациента с подобной клинической картиной [3–10].

### Периферические лимфатические узлы у здоровых детей

Количество групп, размеры и консистенция ЛУ, пальпируемых в норме, варьируют в зависимости от возраста вследствие анатомо-физиологических особенностей их строения: небольшие размеры, тонкость капсулы и незрелость стромы ЛУ, а также хорошее развитие подкожной клетчатки. В норме из всех периферических лимфузлов у здоровых детей доступны пальпации, как правило, шейные, подмышечные и паховые размером не более 1,6 см.

В неонатальном периоде удается обнаружить ЛУ размером более 3 мм лишь в трети случаев и в основном в паховой области, у грудных детей они обнаруживаются уже у половины осмотренных, чаще в шейных группах. В раннем и дошкольном возрасте в норме могут пальпироваться единичные шейные, подчелюстные, затылочные и заушные ЛУ, а у школьников — подчелюстные и шейные. Кроме того, ключевым показателем для решения вопроса о норме или патологии являются размеры пальпируемых лимфузлов. Так, у новорожденных они должны быть не более 1 см, у грудных детей — до 1,6 см, а с учетом анатомической группы увеличением считается размер более 1 см для шейных и подмышечных ЛУ, для паховой группы более 1,5 см [1–3, 11, 12].

В случаях, когда у ребенка ЛУ пальпируются в большем количестве групп, отмечается их увеличение и/или изменение консистенции, вне зависимости от природы данных изменений принято говорить о лимфаденопатии [1, 2].

Основные критерии и термины при описании клинической картины ЛАП:

– размер пальпируемого ЛУ: понятие нормативных параметров достаточно относительно, так как зависит от возраста пациента, региона проживания и др. Лимфатические узлы обнаруживают чаще в детском возрасте, чем у взрослых, так как именно тогда происходит «знакомство» иммунной системы с инфекционными и неинфекционными антигенами. У взрослых пациентов за норму принято считать размер ЛУ не более 1,0–1,5 см [1, 2];

– консистенция: у здоровых детей пальпируемые ЛУ обычно мягкоэластической консистенции. Мягкая консистенция характерна для инфекционного воспаления, а появление флюктуации наблюдается при нагноении ЛУ (гнойном лимфадените). Плотные и даже каменистые на ощупь узлы могут

быть признаком опухолевого или метастатического процесса [1–3, 8];

– количество: единичные — при пальпации в группе менее 3 узлов, множественные — более 3 пальпируемых ЛУ в одной топографической группе;

– подвижность (спаянность): отношение ЛУ между собой и окружающими тканями. Спаянность может наблюдаться как при неопухоловой патологии (туберкулез, саркоидоз, паховая лимфогранулема), так и опухоли и метастазирование;

– болезненность: выраженный болевой синдром наиболее часто регистрируют при воспалительном поражении (в том числе гнойном) ЛУ, а также может быть связан с некрозом или кровоизлиянием в него. В остальных случаях при пальпации болезненность практически отсутствует. Отсутствие или наличие этого симптома не исключает опухолевого характера процесса [1–3].

Лимфаденит — увеличение лимфатического узла вследствие развития воспаления непосредственно в лимфоидной ткани при попадании возбудителя или иных неинфекционных агентов в сам узел.

- Реактивная гиперплазия лимфатического узла — увеличение ЛУ при аутоиммунных заболеваниях, генерализованной инфекции, реакции на удаленный очаг инфекции [1, 2].

- Конституциональная лимфаденопатия — характеризуется длительным течением ЛАП, чаще наблюдается в детском возрасте и значительно реже у взрослых-астеников.

- Незначимая лимфаденопатия — увеличение ЛУ подчелюстных и/или паховых групп у лиц детского и молодого возраста из-за их близости к «входным воротам» инфекций, которые протекают в основном субклинически [1, 2].

- Остаточная лимфаденопатия — изменение параметров лимфатического узла вследствие перенесенного лимфаденита, может носить как локальный, так и генерализованный характер [1, 2].

- Регионарная лимфаденопатия — увеличение одной или нескольких соседних групп ЛУ, расположенных в непосредственной близости от фиксированного очага инфекции.

- Локальная лимфаденопатия — увеличение одной или нескольких групп ЛУ в одной или двух смежных анатомических зонах [1, 2].

- Генерализованная лимфаденопатия — это увеличение размеров одного или нескольких ЛУ в нескольких анатомически отдаленных группах или сочетание увеличения ЛУ в одной группе с увеличением внутригрудных / внутрибрюшных лимфатических узлов [1–3].

Этиология лимфаденопатий очень разнообразна, включает как инфекции, так и иммунопатологические состояния, онкологическую и наследственную патологию. В табл. 1 представлены наиболее вероятные причины развития этого состояния. Важным является тот факт, что этиологический спектр локальной и генерализованной ЛАП кардинально отличаются. Так, при генерализованной ЛАП вероятность диагностики опухолевого процесса составляет практически 90%, тогда как при локальной форме — неопухоловые процессы выявляются в 52% случаев [1–3, 8].

С патоморфологической точки зрения увеличение ЛУ может быть связано со следующими изменениями:

- 1) реактивный характер: увеличение числа лимфоцитов и макрофагов в ЛУ при развитии иммунного



ответа на антиген или инфильтрация воспалительными клетками при непосредственном внедрении инфекции в ЛУ и развитии лимфаденита;

2) пролиферация *in situ* — наличие субстрата опухоли лимфоидной и гемопозитической ткани;

3) инфильтрация ЛУ метастатическими злокачественными клетками;

4) инфильтрация макрофагами, нагруженными продуктами метаболизма при болезнях накопления [1, 2, 11–15].

Современная классификация лимфаденопатий представлена в табл. 2 и включает сведения об этиологии, распространенности, длительности и характере течения процесса [1, 2].

Однако самым важным и сложным вследствие неспецифичности клинической картины ЛАП является проведение дифференциальной диагностики, особенно при первичном осмотре, когда вся ответственность за постановку диагноза ложится на врача первичного звена, от знаний которого об основных причинах увеличения ЛУ зависит подчас жизнь пациента.

Поэтому, приступая к диагностическому поиску, надо быть готовым к любому заболеванию! [1–17].

В Национальных клинических рекомендациях по диагностике лимфаденопатий (2018), разработанных на основе отечественного и зарубежного опыта, предложен протокол дифференциальной диагностики лимфаденопатий, включающий несколько этапов.

На первом этапе диагностики (рис. 1) необходимо собрать и уточнить жалобы и данные анамнеза (жизни, заболевания, эпиданамнеза), провести объективное обследование пациента.

Полученные сведения необходимо тщательно проанализировать для уточнения, прежде всего, распространенности ЛАП (локальная или генерализованная), а также наличия или отсутствия сопутствующих симптомов интоксикации (фебрильная лихорадка более 3 дней, вялость, повышенная утомляемость) и /или признаков системной патологии (боли в суставах и мышцах, ночные профузные поты, значительная потеря массы тела за последние полгода), локального изменения мягких тканей (отек, покраснение, болезненность) [1].

При анализе анамнеза пациента необходимо установить длительность существования симптоматики, по возможности выявить события, спровоцировавшие ЛАП (инфекции, лекарственные препараты, выезд в эндемические очаги малярии, туляремии и т. п.). Важной в диагностическом поиске является динамика клинической картины и жалоб в плане изменения размеров ЛУ и выраженности болевого синдрома. Так, быстрое увеличение размеров ЛУ в течение нескольких недель, а затем купирование симптоматики характерны для инфекционных лимфаденитов, тогда как при онкологической и онкогематологической патологии отмечается длительная ЛАП с постепенным ростом ЛУ [1–3].

При объективном осмотре обязательно должны быть оценены параметры физического развития пациента, температуры тела, состояния кожи и видимых слизистых для выявления признаков воспалительной реакции, а также патологические высыпания и образования [1–3].

При исследовании периферических ЛУ с помощью пальпации уточняют размеры, количество, консистенция, устанавливают наличие болезненности, спаянности с окружающими тканями.

Для удобства оценки воспалительной реакции со стороны ЛУ выделяют 3 степени: I степень — от 0,5 до 1,5 см в диаметре; II степень — от 1,5 до 2,5 см в диаметре; III степень — от 2,5 до 3,5 см в диаметре и больше [4, 11].

Важно помнить как основные физиологические параметры: в норме во всех возрастных группах пальпируются шейные, подмышечные и паховые ЛУ (до 1 см и 1,5 см соответственно), так и наиболее типичные патологические проявления, позволяющие направить диагностический поиск [1,2,4,11].

Так, на неопухолевый генез ЛАП указывают:

- единичные, подвижные, неуплотненные ЛУ;
- выраженная воспалительная реакция окружающих мягких тканей при лимфадените, а в ряде случаев и флюктуация ЛУ или конгломерата, указывающая на абсцесс;

- сопутствующие признаки поражения ротоглотки (гиперемия, наложения на миндалинах), а также травматических повреждений тканей или локального воспаления в зоне дренирования ЛУ.

Об опухолевой этиологии ЛАП следует подумать при:

- обнаружении плотных, размером более 3 см, спаянных между собой и окружающими тканями, безболезненных при пальпации ЛУ;

- сопутствующей гепатоспленомегалии;

- генерализованном характере ЛАП;

- изменении со стороны кожных покровов: бледность, иктеричность, наличие сыпей, прежде всего геморрагического характера [1–3, 8].

Важное клиническое значение при проведении дифференциальной диагностики имеет локализация ЛАП, так как увеличение определенных анатомических групп ЛУ типично для конкретного круга патологических состояний:

- затылочные: трихофития и микроспория, педикулез, себорейный дерматит, краснуха, ВИЧ-инфекция, другие локальные инфекции и опухоли;

- сосцевидные: локальные инфекции, отит, мастоидит, заболевания волосистой части головы, краснуха;

- околоушные: конъюнктивиты, локальные инфекции, окулогландулярный синдром Парино;

- подчелюстные: инфекции полости рта, уха, синусов, носоглотки, головы и шеи;

- подбородочные: локальные инфекции, а также инфекции, вызванные вирусом р — Бар, цитомегаловирусом или токсоплазмами;

- переднешейные: локальные инфекции, фарингит, краснуха;

- заднешейные: локальные инфекции, мононуклеозоподобный синдром, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, опухоли головы и шеи;

- надключичные справа опухоли легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, забрюшинного пространства;

- надключичные слева («Вирховская железа») лимфомы, опухоли грудной клетки, забрюшинного пространства, бактериальные и грибковые инфекции;

- подмышечные: локальные инфекции, барто-неллез, опухоли молочной железы, лимфомы, силиконовый трансплантат, меланома;

- локтевые: локальные инфекции, лимфомы, саркоидоз, туляремия, вторичный сифилис;

- паховые: инфекция ног и стоп, герпетические инфекции, гонорея, сифилис, шанкроид, венерическая гранулема, лимфомы, опухоли таза, и гениталий, урогенитальные инфекции;

**Таблица 1. Причины лимфаденопатии у детей [Твист С., Линк М., 2002] [13]**  
**Table 1. Causes of lymphadenopathy in children [C. Twist, M. Link] [13]**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Инфекционные заболевания   | Бактериальные: <i>Staphylococcus aureus</i> , β-гемолитический стрептококк группы А, бактерии рода <i>Brucella</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Bartonella henselae</i><br>Вирусные: инфекционный мононуклеоз (Эпштейна — Барр вирус — ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), краснуха, корь ( <i>Polynosa morbillarum</i> )<br>Микобактерии: <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии<br>Протозойные: токсоплазма, малярия<br>Грибковые: гистоплазмоз, кокцидиомикоз, аспергиллез |
| Аутоиммунные заболевания   | Ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сыпороточная болезнь   |
| Иммунодефицитные состояния | Хроническая гранулематозная болезнь, дефицит адгезии лейкоцитов  |
| Поствакцинальные           | БЦЖ и др.  |
| Медикаментозные            | Противосудорожные препараты (фенитоин), аллопуринол, противотуберкулезные препараты (изониазид)  |
| Злокачественные опухоли    | Лимфомы, лейкозы, метастазы солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, опухоли щитовидной железы, назофарингеальный рак)   |
| Болезни накопления         | Болезнь Нимана — Пика, болезнь Гоше  |
| Гистиоцитозы               | Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гемофагоцитарные синдромы, синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи — Дорфмана)   |
| Другие                     | Саркоидоз, болезнь Кавасаки, болезнь Кастлемана, болезнь Кикучи  |

- подколенные: локальные инфекции [1, 2].

Следует помнить, что при проведении физического обследования лимфатической системы возможны ошибки (табл. 3) и выявленное пальпируемое образование может быть не лимфоидной природы [1, 2].

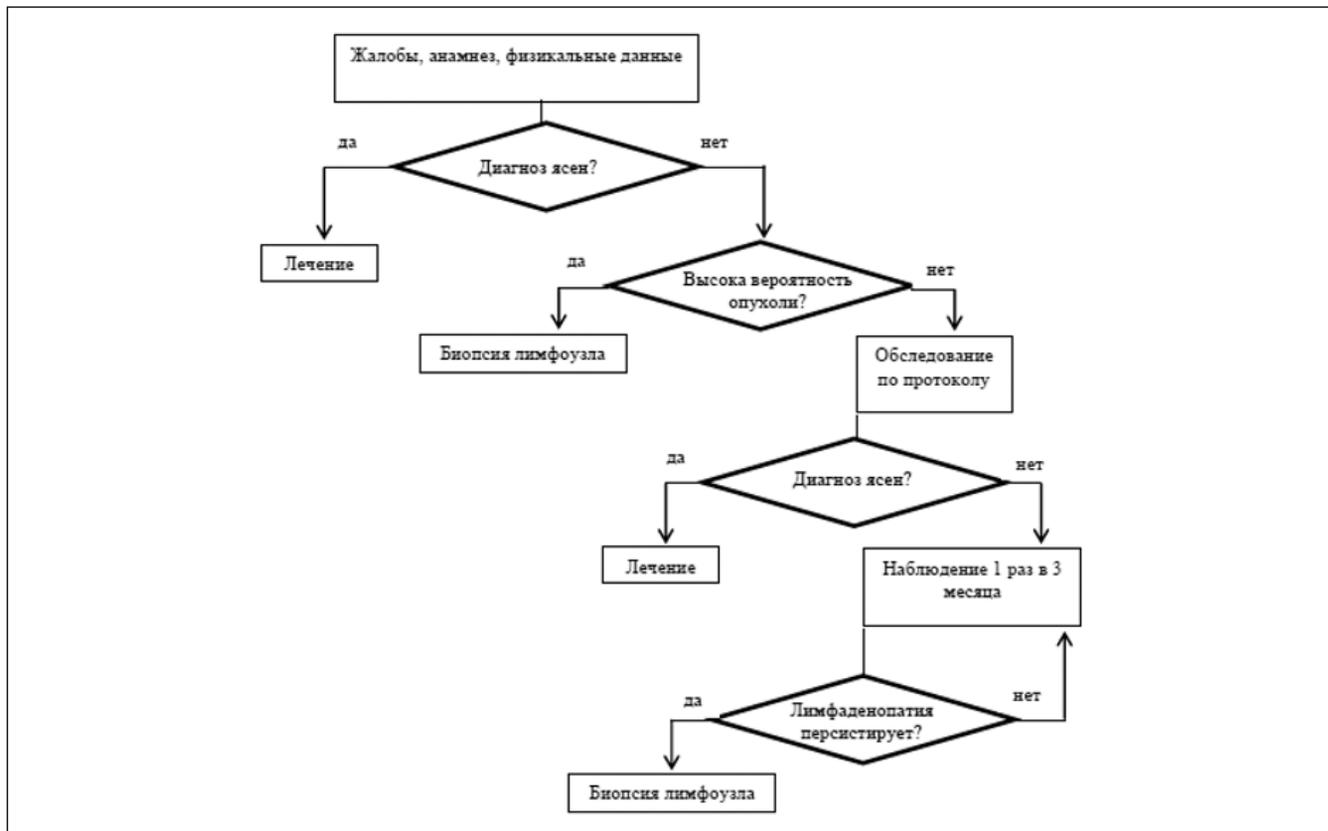
В некоторых случаях диагноз становится очевидным уже на первом этапе, например ЛАП при острых респираторных инфекциях, локальные воспалительные процессы кожи и мягких тканей, хронический тонзиллит, но в большинстве случаев необходимо дополнить его назначением дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования (второй этап) [1–3].

Из методов лабораторной диагностики обязательными являются общеклинические анализы крови (с лейкоформулой) и мочи, развернутый биохимический анализ крови (общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов, билирубин общий и его фракции, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов, глюкозы); серологические тесты на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов В и С [1–3, 8, 17].

В дальнейшем при подозрении на инфекционную природу ЛАП могут быть назначены дополнительные лабораторные исследования: серологическая и молекулярная диагностика герпесвирусной ин-

**Таблица 2. Классификация лимфаденопатий согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике лимфаденопатий, 2018 [1, 2]**  
**Table 2. Classification of lymphadenopathies according to National clinical guidelines for the diagnosis of lymphadenopathies, 2018 [1, 2]**

| Этиология ЛАП               | Опухолевые ЛАП<br>Неопухолевые ЛАП   |
|-----------------------------|--|
| Распространенность процесса | Локальная форма (увеличение строго одной группы лимфатических узлов или нескольких групп, расположенных в одной или двух смежных анатомических областях)<br>Генерализованная форма (увеличение лимфатических узлов в двух или более несмежных зонах) |
| Длительность течения        | До 2 месяцев (непродолжительная)<br>Более 2 месяцев (затяжная)   |
| Характер течения            | Острый<br>Хронический<br>Рецидивирующий  |



**Рисунок 1. Алгоритм первичной диагностики пациентов с ЛАП согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике лимфаденопатий [1, 2]**

**Figure 1. Algorithm of primary diagnostics of patients with lymphadenopathies according to National clinical guidelines for the diagnosis of lymphadenopathies [1, 2]**

фекции (антитела и ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, вируса простого герпеса 1, 2 типов); серологическая диагностика токсоплазмоза, бартонеллеза (болезнь кошачьей царапины), бруцеллеза, риккетсиозов, боррелиоза и др. инфекционных заболеваний; проба Манту, количественный ИФА на антитела против туберкулеза; специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита; иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и концентрированной мочи [1–3, 8].

Для выявления вовлечения в процесс внутриполостных ЛУ требуется проведение ультразвукового исследования; компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза [1–3].

Пациент должен быть обязательно осмотрен инфекционистом, отоларингологом и онкологом, а также при наличии соответствующей сопутствующей симптоматики фтизиатром, гинекологом, дерматовенерологом, ревматологом [1–3, 17].

**Таблица 3. Симптом пальпируемого образования (возможные ошибки при диагностике ЛАП) [1–3]**

**Table 3. Symptom of a palpable neoplasm (probable errors when diagnosing lymphadenopathies) [1–3]**

| Лимфатические узлы          | Состояния, сопровождающие симптомом локального пальпируемого образования  |
|-----------------------------|---|
| Шейная и затылочная область | боковые и срединные кисты шеи; паротиты; извитость (кинкинг-синдром) и аневризмы сонных артерий (при пальпации выявляется пульсация); поствоспалительные и посттравматические изменения грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации, склерозирования и уплотнения ее части; меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра — ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя); уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров |
| Подмышечная область         | добавочная доля молочной железы; гидраденит; привычный вывих плечевого сустава.   |
| Паховая область             | паховая грыжа   |

Если после второго этапа диагноз остается неясным, то необходима консультация гематолога / онколога или госпитализация в специализированное учреждение соответствующего профиля, где будет проводиться третий этап диагностики с выполнением биопсии лимфатических узлов [1, 2].

Из других симптомов, являющихся показаниями к биопсии при ЛАП, следует выделить:

- подозрение на онкологическое заболевание (лейкозы, метастазирование);
- ЛАП неясного генеза, регистрируемая в течение 1–1,5 месяцев, несмотря на проводимую антибактериальную терапию;
- ЛУ размером более 2,5 см;
- увеличение надключичных ЛУ;
- увеличенные внутригрудные / внутрибрюшные ЛУ и изменения органов грудной клетки по рентгенологическим данным;
- системные симптомы интоксикации: лихорадка, потеря веса, ночная потливость, боли в суставах;
- гепатоспленомегалия;
- изменения в анализах крови: анемия в сочетании с лейкопенией, панцитопения, длительное повышение белков острой фазы воспаления [1–3, 17].

Таким образом, проблема лимфаденопатий у детей является актуальной и сложной как для педиатров, так и для врачей других специальностей. В большинстве случаев ЛАП имеет доброкачественное течение и обусловлено развитием локальных или системных инфекционных процессов. Тем не менее, учитывая сходный характер клинических проявлений опухолевых и неопухолевых процессов, требуется обязательное проведение дифференциальной диагностики для своевременного выявления пациентов, имеющих высокий риск наличия опухоли, так как от этого зависит не только эффективность лечения, но и прогноз для жизни пациента.

**Пикуза О.И.**

<https://orcid.org/0000-0001-5332-8630>

**Самороднова Е.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий, 2018. — URL: [https://npngo.ru/uploads/media\\_document/281/1f167737-5f09-47d7-a25b-c43b0cfe916e.pdf](https://npngo.ru/uploads/media_document/281/1f167737-5f09-47d7-a25b-c43b0cfe916e.pdf)
2. Клинические рекомендации «Лимфаденопатии у взрослых», 2014 (Национальное гематологическое общество). — URL: <https://docplayer.ru/113748510-Limfadenopatii-u-vzroslyh.html>
3. Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И. Периферическая лимфаденопатия у детей: взгляд онколога // *Московская медицина*. — 2020. — № 1 (35). — С. 57–63.
4. Миранович С.И., Черченко Н.Н., Глинник А.В., Самсонов С.В. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий челюстно-лицевой области // *Современная стоматология*. — 2018. — № 1. — С. 9–14.
5. Терещенко С.Ю. енерализованная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей: вопросы дифференциальной диагностики // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. — 2013. — Т. 21, № 3. — С. 129–133.
6. Терещенко С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика // *Consilium Medicum, Педиатрия*. — 2011. — № 4. — С. 54–59.
7. Мишин К.И., Налётов А.А. Лимфаденопатии у детей: дифференциальная диагностика // *Академический журнал Западной Сибири*. — 2019. — Т. 15, № 5 (82). — С. 46–48.
8. Ожегов А.М. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий у детей // *Практическая медицина*. — 2013. — № 6 (75). — С. 49–58.
9. Mohseni S., Shojaiefard A., Khorgami Z., Alinejad S., Ghorbani A., Ghafouri A. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools // *Iran J Med Sci*. — 2014 Mar. — Vol. 39 (2). — P. 158–170.
10. King D., Ramachandra J., Yeomanson D. Lymphadenopathy in children: refer or reassure? // *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. — 2014. — Vol. 99. — P. 101–110.
11. Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Лимфаденопатии у детей // *Практика педиатра*. — 2008. — № 3. — С. 54–58.
12. Locke R., Comfort R., Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. — 2014. — Vol. 78 (3). — P. 393–401.
13. Twist C.J., Link M.P. Assessment of lymphadenopathy in children // *Pediatr Clin North Am*. — 2002. — Vol. 49. — P. 1009–1025.
14. Gaddey H.L., Riegel A.M. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis // *Am Fam Physician*. — 2016. — Vol. 94 (11). — P. 896–903.
15. Nield L.S., Kamat D. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate // *Clin Pediatr*. — 2004. — Vol. 43. — P. 25–33.
16. Sahai S. Lymphadenopathy // *Pediatrics in Rev*. — 2013. — Vol. 34. — P. 216.
17. Меликян А.Л. Алгоритмы диагностики лимфаденопатий. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. — М., 2012. — С. 417–152.



УДК 611.018.26:577.171.4

**Н.Ю. КРУТИКОВА<sup>1</sup>, А.С. ЕФРЕМЕНКОВА<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет. МЗ РФ, г. Смоленск<sup>2</sup>Детская клиническая больница № 3, г. Смоленск

## Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма

**Контактная информация:****Крутикова Надежда Юрьевна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии**Адрес:** 214019, г. Смоленск, ул. Твардовского, д. 22а, **тел:** +7-915-655-22-60, **e-mail:** krutnad@mail.ru

*В настоящее время доказано, что жировая ткань, помимо депонирования энергии, является сложным гормонально активным органом. Секретируемые жировой тканью биологические активные вещества, поступая в общую циркуляцию, обладают разнообразными метаболическими эффектами, взаимодействуют с различными органами и системами, в частности с костной тканью, участвуют в поддержании постоянства внутренней среды организма. Ряд секретируемых гормонов жировой тканью достаточно хорошо изучены, как например лептин, адипонектин, интерлейкин-6, другие требуют дальнейших исследований с целью изучения их эффектов на различные органы и системы. Опубликованы данные, свидетельствующие о разнонаправленном воздействии биологически активных веществ на костный метаболизм. Биологическая активность гормонов может усиливаться или ослабляться при взаимодействии с рецепторами и/или связывающими белками. Недостаток или избыток жировой ткани приводят к различным метаболическим нарушениям, сдвигу динамического равновесия постоянства внутренней среды организма.*

**Ключевые слова:** ожирение, остеобласты, остеокласты, гормон, жировая ткань, костный метаболизм.

**(Для цитирования:** Н.Ю. Крутикова, А.С. Ефременкова Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 69-72)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-69-72

**N.Yu. KRUTIKOVA<sup>1</sup>, A.S. EFREMKOVA<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital № 3, Smolensk

## Modern concepts of the adipose tissue effect on bone metabolism regulation

**Contact details:****Krutikova N.Yu.** — MD, Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics**Address:** 22a Tvardovsky St., Russian Federation, Smolensk, 214019, **tel:** +7-915-655-22-60, **e-mail:** krutnad@mail.ru

*At present, it has been proved that adipose tissue, in addition to storing energy, is a complex hormonally active organ. Biological active substances secreted by adipose tissue, entering the general circulation, have a variety of metabolic effects, interact with various organs and systems, in particular with bone tissue, and participate in maintaining the constancy of the body internal environment. A number of hormones secreted by adipose tissue are well studied, such as leptin, adiponectin, interleukin-6, etc., others require further research in order to study their effects on various organs and systems. The published data suggest the multidirectional effect of biologically active substances on bone metabolism. The biological activity of hormones can be increased or decreased when interacting with receptors and/or binding proteins. Lack or excess of adipose tissue leads to various metabolic disorders and a shift in the dynamic balance of the constancy of the internal environment of the body.*

**Key words:** obesity, osteoblasts, osteoclasts, hormone, adipose tissue, bone metabolism.

**(For citation:** Krutikova N.Yu., Efremenkova A.S. Modern concepts of the adipose tissue effect on bone metabolism regulation. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 69-72)



Ожирение и избыточный вес у взрослых и детей признаны медико-социальной проблемой XXI в. Избыточный вес и ожирение являются причиной 9–20% смертей в странах Европейского союза. Европейские ученые отмечают, что в странах с более высоким уровнем доходов отмечена более высокая частота ожирения [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес (39% мужчин и 40% женщин). Из них свыше 650 млн (около 13%) взрослого населения страдали ожирением. Во всем мире в период с 1975 по 2016 гг. более чем втрое выросло число людей, страдающих ожирением [2]. У лиц, имеющих избыточный вес, увеличивается риск развития таких нефункционных социально-значимых заболеваний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Осложнения, возникающие на фоне ожирения, проявляются практически во всех органах и системах, снижают качество жизни и повышают риск инвалидизации и смертности.

Жировая ткань и костная система относятся к группе соединительной ткани, являются производными мезенхимы — одного из эмбриональных зачатков, представляющего собой разрыхленную часть среднего зародышевого листка [3]. Адипоциты (клетки жировой ткани) образуются при действии индуцирующих факторов (инсулин, цАМФ, глюкокортикоиды) на стволовые клетки (преадипоциты). Преадипоциты, находящиеся за пределами жировой ткани, могут дифференцироваться в клетки костной, хрящевой, мышечной ткани [4]. Костная ткань включает остеобластический и остеокластический диффероны. Остеобластический дифферон (основной) состоит из ряда дифференцирующихся клеток: стволовых, преостеобластов, остеобластов, остеоцитов (зрелых клеток). Остеобласты — это молодые клетки костной ткани, способные к пролиферации. Остеокластический дифферон (сопутствующий) включает остеокласты — клетки гематогенной природы, разрушающие известковый хрящ и кость [3]. Динамическое равновесие между процессами формирования и резорбции костной ткани поддерживается с участием гормонов, простагландинов, витаминов, функциональной нагрузки, межклеточных тканевых факторов [5]. Влияние жировой ткани на состояние костей оценивается неоднозначно.

К основным функциям жировой ткани относятся накопление энергии, термоизоляция, механическая защита и эндокринная функция. Жировая ткань продуцирует более 50 биологически активных веществ (эстрогены, ряд гидрокси-стероид-дегидрогеназ, множество пептидных факторов), которые оказывают различное влияние на органы прямо или через нейроэндокринные механизмы [6]. В ряде работ сообщается, что жировая ткань оказывает положительное влияние на костную ткань. В 2002 г. I.R. Reid попытался объяснить это влияние возможными механизмами: при увеличении массы тела происходит увеличение нагрузки на скелет, что способствует его укреплению; при увеличении жировой массы повышается секреция костно-активных гормонов: инсулина, амилина и прептина (продуцируемые  $\beta$ -клетками поджелудочной железы), эстрогена, лептина и адипонектина (продуцируемые адипоцитами) [7]. За последние годы появились и продолжают накапливаться знания, что избыток жировой ткани приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК) и увеличивает

риск переломов. Аналогичные исследования были проведены учёными в 2007 и 2008 гг., где сообщается, что у взрослых метаболический синдром ассоциирован со снижением МПК [8], что является фактором риска увеличения частоты переломов бедра у мужчин [9]. М. Premaog и соавт. показали более высокую частоту переломов у женщин с ожирением в постменопаузе [10]. В достаточном количестве жировая ткань может положительно влиять на костную ткань, особенно в период роста. Ряд гормонов, секретируемых жировой тканью, идентифицирован. К ним относятся провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6)), лептин, адипсин, адипонектин, резистин, ингибитор активации плазминогена-1 (PAI-1), компоненты систем комплемента, регуляции систем артериального давления (ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин), резистин [6, 11, 12].

На сегодняшний день фенотипирован предшественник остеокластов c-Kit+/c-Fms-/CD11b-/RANKL-клетка. Стимуляция этого предшественника макрофагальным колониестимулирующим фактором, M-CSF (M-CSF) и RANKL (цитокин-лиганд) приводит к дифференцировке в более зрелые клетки c-Kit+/c-Fms+/CD11b+/RANKL+ [13]. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) активирует остеокластогенез, повышая чувствительность клеток-предшественников остеокластов к RANKL и M-CSF, стимулируя синтез RANKL и M-CSF стромальными клетками [14]. RANKL взаимодействует с RANK-рецептором на клетках-предшественниках остеокластов, через связанный с рецептором протеин рецептора ФНО- $\alpha$  (TRAF6) активирует ядерный фактор Т-лимфоцитов, который, в свою очередь, усиливает процесс костной резорбции. Стимуляция M-CSF путем активации внутриклеточной тирозинкиназы усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц остеокластов. IL-6 регулирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые клетки. Сывороточные уровни ФНО- $\alpha$ , IL-6 напрямую коррелируют с ожирением и инсулинорезистентностью [15].

Клетками белой жировой ткани продуцируется гормон адипонектин, участвующий в регуляции уровня глюкозы и расщеплении жирных кислот. Адипонектин — белковый гормон, сходный по структуре с коллагеном и ФНО- $\alpha$ , циркулирует в крови в 8 изоформах. При ожирении уровень адипонектина снижается, в отличие от других адипокинов (лептина, ФНО- $\alpha$ , IL-6). Уровень адипонектина обратно пропорционален массе жировой ткани и степени ожирения. На клетках остеобластного ряда был обнаружен белок AdipoR1, при взаимодействии с которым адипонектин усиливает пролиферацию и увеличивает активность щелочной фосфатазы, продукцию остеокальцина и коллагена I типа. Путем активации P38 митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и c-jun N-концевой киназы (JNK) адипонектин индуцирует пролиферацию (путь AdipoR/JNK) и дифференцировку (путь AdipoR/p38)[16]. Японскими учеными было показано, что рекомбинантный адипонектин опосредованно индуцирует образование остеокластов путем ингибирования экспрессии остеопротегерина (OPG) в остеобластах через путь AdipoR1/p38 МАРК [17].

Другим, не менее важным гормоном жировой ткани является лептин. Лептин — это  $\alpha$ -спиральный белок, состоящий из 167 аминокислот. Главным местом синтеза является белая жировая ткань, в небольшом количестве он синтезируется бурой

жировой тканью, клетками желудка, плаценты. Концентрация лептина заметно повышается при увеличении массы жировой ткани. Существует корреляция между индексом массы тела и уровнем лептина [18]. Считается, что при избыточной массе тела развивается резистентность к лептину на уровне транспорта в центральную нервную систему или на пострецепторном уровне. С избытком лептина связывают инсулинорезистентность жировой ткани, нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Гиперлептинемия снижает эффективность инсулина, так как инсулин и лептин конкурируют за одни и те же сигнальные молекулы — за JAK2/STAT-3 и фосфоинозитид-3-киназу [19]. Различные биологические эффекты лептина проявляются через его связывание с «длинными» и «короткими» рецепторами на нейронах. Лептиновые рецепторы обнаружены в периферических тканях — легких, почках, печени, поджелудочной железе, яичниках, стволовых клетках гемопоэза и скелетных мышцах. Лептин обладает разнонаправленным действием.

Исследования влияния лептина на костную ткань у людей имеют противоречивые результаты. В работе О.В. Чигарьковой и соавт. при исследовании женщин с ожирением в постменопаузе был выявлен повышенный уровень лептина, который коррелировался с ИМТ, однако зависимость между уровнем лептина и МПКТ выявлена не была [20]. В ряде работ зарубежных ученых также не подтверждается взаимосвязь между лептином и МПКТ [21, 22]. Американские ученые в серии экспериментов, оценивая рост и прочность костей у мышей дикого типа (WT), мышей с дефицитом лептина (ob/ob) и мышей с дефицитом рецептора к лептину (db/db), установили, что у мышей с дефицитом гена лептина отмечалось увеличение массы тела, возрастало количество и активность остеобластов. Мыши с врожденным дефицитом лептина имели очень высокую плотность кости, при введении лептина у этих животных снижалась масса тела и плотность костной ткани [23]. J.F. Whitfield и соавт. показали, что лептин опосредованно через гипоталамический фактор сдерживает рост костной ткани и является локальным аутокринным / паракринным стимулятором активности остеобластов через инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1, IGF-I) и ингибитором генерации остеокластов путем стимуляции экспрессии остеобластных клеток антиостеокластов OPG (остеопротегерин) и снижения их проостеокластной экспрессии RANKL [24]. Показана также способность лептина стимулировать синтез коллагена, дифференцировку клеток остеобластического дифферона и тем самым подтвердили его положительное костнопротективное влияние.

Резистин — димерный белок, секретируемый адипоцитами и макрофагами, экспрессируется остеобластами и остеокластами. Резистин способствует процессу ремоделирования костной ткани за счет стимуляции дифференцировки остеокластов и пролиферации остеобластов. Австралийские ученые А.А. Fisher и соавт. показали риск переломов шейки бедра у пожилых пациентов с ожирением, имеющих высокие концентрации резистина в сыворотке крови [25]. Возможно, что это обусловлено взаимным влиянием резистина и остеокальцина.

Во время дифференцировки остеобластов экспрессируется белок липокалин-2 на высоком уровне, а у трансгенных мышей, чрезмерно экспрессирующих липокалин-2, отмечались изменения

микроархитектоники костной ткани, истончение кортикального слоя и уменьшение количества трабекул костной ткани. Отмечены также изменения в ростовой пластинке кости, снижение скорости пролиферации хондроцитов, в культуре клеток костного мозга наблюдалось увеличение популяции клеток остеокластического дифферона, уровень остеопротегерина (OPG) оставался неизменным, в то время как уровень активатора рецептора ядерного фактора-лиганда (RANKL) и IL-6 был повышен [26]. Таким образом, было показано влияние липокалина-2 на костный метаболизм.

Висфатин — крупный белок-адипокин в больших количествах секретируется висцеральной жировой тканью, в небольшом количестве клетками печени, костного мозга, в частности гранулоцитами, моноцитами и макрофагами, и скелетной мышечной ткани. Сывороточный уровень висфатина повышается у лиц с ожирением [27], при сепсисе и травме [28]. S.U. Venkateshaiah с соавт. (2013) показали, что снижение экспрессии гена висфатина, необходимого для активации НАД-зависимых ферментов, подавляло рост клеток множественной миеломы и остеокластов, чувствительных к истощению НАД+ [29]. G. Iacobellis с соавт. (2011) продемонстрировали положительную корреляцию сывороточного уровня висфатина и минеральной плотности костной ткани, однако механизмы, лежащие в основе этой корреляции, остаются неизвестными [30].

В ряде работ сообщается о других адипокинах, играющих определенную роль в регуляции метаболизма костной ткани. Так, японские ученые N. Kamio с соавт. (2013) исследовали молекулярный механизм, лежащий в основе ингибирующего влияния дифференцировки остеокластов, клеточной линии макрофагов RAW264.7 у крыс с сахарным диабетом 2 типа. Ученые показали ингибирующее действие васпина (ингибитор сериновых протеаз, синтезируемый висцеральной жировой тканью) на RANKL-индуцированную дифференцировку остеокластов, активацию сигнальных молекул и экспрессию мРНК транскрипционных факторов в культуре клеток RAW264.7 [31]. Относительно недавно был открыт пептид апелин — эндогенный лиганд APJ рецептора ангиотензина. Апелин синтезируется адипоцитами, участвует в регуляции водного обмена, подавляет апоптоз остеобластов человека, индуцированный депривацией сыворотки крови. Антиапоптотическое действие опосредуется через сигнальный путь APJ/PI-3-киназы/Akt [32, 33].

Анализ литературных данных свидетельствует, что жировая ткань является эндокринным органом и играет важную роль в метаболизме костной ткани. Однако спектр эффектов и клиническая значимость адипокинов до конца не изучены. Существуют противоречивые данные и о влиянии адипокинов на состояние костной ткани.

**Крутикова Н.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0003-0900-078X>

**Ефременкова А.С.**

<https://orcid.org/0000-0001-9978-6696>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The global burden of disease: generating evidence, guiding policy – European Union and European Free Trade Association regional edition. Seattle (WA): Institute for Health Metrics and Evaluation; 2013, 4 ([http://www.healthmetricsandevaluation.org/sites/default/files/policy\\_report.pdf](http://www.healthmetricsandevaluation.org/sites/default/files/policy_report.pdf), accessed 4 December 2013)
2. Kiess W., Penke M., Sergeev E., Neef M., Adler M., Gausche R. et al. Childhood obesity at the crossroads // J. of Pediatric Endocrinol. and Metabol. — 2015. — Vol. 25. — P. 312–330.



3. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология, цитология, эмбриология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. — М: Медицина, 2012. — 800 с.
4. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis // *Ann. Rev. Dev. Biol.* — 2000. — Vol.16. — P. 145–171.
5. Sekiya I., Larson B.L., Smith J.R., Pochampally R., Cui J.G., Prockop D.J. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality // *Stem Cells.* — 2002. — Vol.20 (6). — P. 530–541.
6. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89. — P. 2548–2556.
7. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone // *Bone.* — 2002. — Vol. 31. — P. 547–555.
8. Muhlen D., Safii S., Jassal S.K., Barret-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study // *Osteoporos Int.* — 2007. — Vol. 18 (10). — P. 1337–1344.
9. Yaturu S., Humphrey S., Landry C., Jain S.K. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes // *Med Sci Monit.* — 2009. — Vol. 15 (1). — P. 5–9.
10. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C.J., Parker R.M., Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women // *J Bone and Mineral Research.* — 2010. — Vol. 25 (2). — P. 292–297.
11. Sekiya I., Larson B.L., Smith J.R., Pochampally R., Cui J.G., Prockop D.J. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality // *Stem Cells.* — 2002. — Vol. 20 (6). — P. 530–541.
12. Rodríguez J.P., Montecinos L., Ríos S., Reyes P., Martínez J. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation // *J Cell Biochem.* — 2000. — Vol. 79 (4). — P. 557–565.
13. Arai F., Miyamoto T., Ohneda O., Inada T., Sudo T., Brasel K. et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors // *J Exp Med.* — 1999. — Vol. 190. — P. 1741–1754.
14. Boyce B.F., Li P., Yao Z. TNF- $\alpha$  and pathologic bone resorption // *The Keio Journal of Medicine.* — 2005. — Vol. 54 (3). — P. 127–131.
15. Sardar S., Reeby T., Puthiyaveetil S., Devarajan S., Kazem B., Rasheed A. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation // *PLoS ONE.* — Vol. 10 (7). — P. e0133494.
16. Luo X.H., Guo L.J., Yuan L.Q., Xie H., Zhou H., Wu X.P. et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway // *Exp Cell Res.* — 2005. — Vol. 309 (1). — P. 99–105.
17. Luo X.H., Guo L.J., Xie H., Yuan L.Q., Wu X.P., Zhou H.D. et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway // *J Bone Miner Res.* — 2006. — Vol. 21 (10). — P. 1648–1656.
18. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int J Obes Relat Metab Disord.* — 2002. — Vol. 26 (11). — P. 1407–1433.
19. Benomar Y., Wetzler S., Larue-Achagiotis C., Djiane J., Tome D., Taouis M. In vivo leptin infusion impairs insulin and leptin signalling in liver and hypothalamus // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 242. — P. 59–66.
20. Чигарькова О.В., Бутрова С.А., Никанкина Л.В., Люльева Е.Г., Мельниченко Г.А. Лептин и показатели состояния костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе // *Ожирение и метаболизм.* — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 29–32.
21. Martini G., Valenti R., Giovani S., Franci B., Campagna S., Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women // *Bone.* — 2001. — Vol. 28 (1). — P. 113–117.
22. Goulding A., Taylor R.W. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women // *Calcified Tissue Int.* — 1998. — Vol. 63 (6). — P. 456–458.
23. Russell T.T., Satya P.K., Carmen P.W., Kenneth A.P., Laurence B.L., Stephane B. et al. Peripheral leptin regulates bone formation // *J Bone Mineral Res.* — 2013. — Vol. 28 (1). — P. 22–34.
24. Whitfield J.F., Morley P., Willick G.E. The control of bone growth by parathyroid hormone, leptin, & statins // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* — 2002. — Vol. 12 (1). — P. 23–51.
25. Fisher A., Southcott E., Li R. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism // *Cytokine.* — 2011. — Vol. 56 (2). — P. 157–166.
26. Costa D., Lazzarini E., Canciani B. Altered bone development and turnover in transgenic mice overexpressing lipocalin-2 in bone // *J Cell Physiol.* — 2013. — Vol. 228 (11). — P. 2210–2221.
27. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science.* — 2005. — Vol. 307 (5708). — P. 426–430.
28. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178 (3). — P. 1748–1758.
29. Venkateshaiah S.U., Khan S., Ling W. NAMPT/PBEF1 enzymatic activity is indispensable for myeloma cell growth and osteoclast activity // *Exp. Hematol.* — 2013. — Vol. 41 (6). — P. 547–557.
30. Iacobellis G., Iorio M., Napoli N. Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome // *J Endocrinol Invest.* — 2011. — Vol. 34 (1). — P. 12–15.
31. Kamio N., Kawato T., Tanabe N. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells // *Connect. Tissue Res.* — 2013. — Vol. 5 (2). — P. 47–52.
32. Xie H., Yuan L.Q., Luo X.H., Huang J., Cui R.R., Guo L.J. et al. Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts // *Apoptosis.* — 2007. — Vol. 12. — P. 247–254.
33. Zhang H., Xie H., Zhao Q. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women // *J. Endocrinol. Invest.* — 2010. — Vol. 33 (10). — P. 707–711.

УДК 615.457

**Н.В. БОЛОТОВА, Н.Ю. ФИЛИНА, В.К. ПОЛЯКОВ, С.Ю. АЛДАШКИН**

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

## Эндокринная офтальмопатия и методы ее диагностики

**Контактная информация:****Болотова Нина Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии**Адрес:** 410054, г. Саратов, улю Большая Садовая, д. 137, **тел.:** +7-903-328-79-92, **e-mail:** kafedranv@mail.ru,

*В статье представлены данные литературы, свидетельствующие об актуальности диагностики эндокринной офтальмопатии (ЭОП). В России практически отсутствуют специализированные центры, где пациенты с ЭОП могут получить комплексное междисциплинарное обследование и лечение. Отсутствует алгоритм обследования больных с ранними признаками эндокринной офтальмопатии. В то же время поздняя диагностика данной патологии, отсутствие стойкой компенсации функциональных нарушений щитовидной железы, ошибки в определении фазы ЭОП приводят к необратимой потере зрения. Обоснована необходимость разработки новых общедоступных методов ранней диагностики и мониторинга пациентов с эндокринной офтальмопатией.*

**Ключевые слова:** болезнь Грэйвса, эндокринная офтальмопатия, оптическая нейропатия.

**(Для цитирования:** Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Поляков В.К., Алдашкин С.Ю. Эндокринная офтальмопатия и методы ее диагностики. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 73-78)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-73-78

**N.V. BOLOTOVA, N.Yu. FILINA, V.K. POLYAKOV, S.Yu. ALDASHKIN**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

## Endocrine orbitopathy and methods of its diagnostics

**Contact details:****Bolotova N.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology**Address:** 137 Bolshaya Sadovaya St., Russian Federation, Saratov, 410054, **tel.:** +7-903-328-79-92, **e-mail:** kafedranv@mail.ru

*This paper presents literature data indicating the relevance of endocrine orbitopathy studies. In Russia, there are practically no specialized centers where patients with endocrine orbitopathy can receive a comprehensive interdisciplinary examination and treatment. There is no algorithm for examining patients with early signs of endocrine orbitopathy. At the same time, late diagnosis of this pathology, lack of stable compensation for functional disorders of the thyroid gland, and errors in determining the phase of the endocrine orbitopathy lead to irreversible loss of vision. Literature data show the need to develop new available methods for early diagnosis and monitoring of patients with endocrine orbitopathy.*

**Key words:** Graves disease, endocrine orbitopathy, optical neuropathy.

**(For citation:** Bolotova N.V., Filina N.Yu., Polyakov V.K., Aldashkin S.Yu. Endocrine orbitopathy and methods of its diagnostics. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 73-78)

В последние годы отмечается рост числа больных с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) у детей, сопровождающихся экстратиреоидными проявлениями. Дисфункция щитовидной железы чаще всего (60–70%) осложняется эндокринной офтальмопатией (ЭОП) [1]. Причины роста заболеваний ЩЖ многообразны: наличие йодного дефицита, экологические факторы, нарушение питания и др. Большая часть пациентов с патологией ЩЖ нуждается в наблюдении и лечении у офтальмологов,

однако диагностируется она, как правило, на поздних стадиях, что представляет непосредственную угрозу для органа зрения, вплоть до слепоты. Угроза необратимой потери зрения имеет как медицинское, так и социальное значение. Это определяет необходимость разработки эффективных методов профилактики, диагностики и терапии ЭОП [2].

Эндокринную офтальмопатию рассматривают как мультифакториальное заболевание, которое развивается при поражении щитовидной железы и про-



является изменениями со стороны органа зрения и окружающих мягких тканей [1]. Существует тесная связь между ЭОП и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, чаще всего ее диагностируют при аутоиммунном тиреоидите (АИТ), первичном гипотиреозе, после операций на ЩЖ, на фоне тиреостатической терапии, а также у лиц, не страдающих какой-либо тиреоидной патологией (эутиреоидная болезнь Грейвса — БГ). У многих пациентов в семейном анамнезе помимо ЭОП могут быть другие аутоиммунные нарушения, такие как сахарный диабет, миастения, пернициозная анемия, болезнь Аддисона.

По данным различных авторов, частота развития эндокринной офтальмопатии при тиреотоксикозе составляет от 73 до 93%, при гипофункции щитовидной железы — 4–8%, на фоне эутиреоза — 3–20% [1, 3].

Некоторыми авторами ЭОП рассматривается как генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание. Аутоиммунная офтальмопатия часто ассоциируется с определенными антигенами системы HLA: HLA-B8, HLA-Dr3, HLA-Dr5.

Другим геном, полиморфизм которого ассоциирован с ДТЗ, является CTLA-4, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа [4]. К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к ДТЗ: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp1 и Xq21, однако убедительных данных пока не получено. Отмечается развитие ЭОП на фоне узлового поражения ЩЖ. Чаще всего встречается узловой коллоидный пролиферирующий зоб (до 60%), второе место по частоте занимают аденомы ЩЖ — до 8,1%, реже — различные виды рака ЩЖ (до 4,5%) и др. [5].

Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью в патогенезе БГ определенное значение придается психосоциальным и средовым факторам. Уже достаточно давно обсуждается значение инфекционных и стрессорных факторов, в частности, ряд работ выдвигает теорию «молекулярной мимикрии» между антигенами ЩЖ, ретробульбарной клетчатки и рядом стресс-протеинов и антигенов бактерий (*Yersinia enterocolitica*). Эмоциональные стрессорные и экзогенные факторы могут способствовать реализации генетической предрасположенности к БГ. Была обнаружена временная взаимосвязь между манифестацией БГ и потерей близкого человека. На развитие ЭОП влияют и другие причины. Отмечен параллелизм между тяжестью ЭОП и курением, что связывают с иммуноотропным и зобогенным действием никотина. Курение повышает риск развития БГ в 1,9 раз, а развитие эндокринной офтальмопатии при уже имеющейся БГ — в 7,7 раза.

ЭОП возникает в любом возрасте. Женщины болеют в 2–5 раз чаще, чем мужчины. Пики развития заболевания приходятся на 40–44 и на 60–64 года у женщин. У мужчин на 45–49 и на 65–69 лет [1].

Важным социальным аспектом этой патологии является увеличение в последние годы заболеваемости тиреопатиями среди детей, которая достигает 9,6–11,8% по разным регионам нашей страны [5]. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) регистрируется у 0,1 на 10 тыс. детей (младшего возраста) и у 3 на 100 тыс. подростков [6]. Считается, что неонатальный ДТЗ развивается у 0,1–0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием. Патогномич-

ные симптомы ДТЗ у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено [7]. Таким образом, у детей до 4 лет ДТЗ встречается редко, при этом симптомы ЭОП отмечены у 60% детей и подростков с нарушением функции ЩЖ [8].

Эндокринная офтальмопатия развивается у 33–62,7% больных ювенильным диффузным токсическим зобом, причем возраст каждого третьего больного не превышает 10 лет. Анализ анамнестических данных среди детей и подростков до 18 лет показал, что в 10% случаев прослеживали семейный анамнез ЭОП, а в 60% — семейный анамнез тиреопатии. По данным W.M. Wiersinga, чаще ЭОП развивается среди девочек [9]. Сроки появления эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса значительно варьируют. По различным данным, ЭОП у 40–46% больных развивается одновременно с гипертиреозом. Вместе с тем имеются данные, указывающие на возможность появления эндокринной офтальмопатии как до развития клинических признаков тиреотоксикоза, так и после у 23–40% больных ЭОП [10]. Так, по данным D. Noth, у 70% больных эндокринную офтальмопатию диагностируют при манифестации ДТЗ, в 14% случаев ЭОП ставят только через год, у 13% — через 2 года. В 3% случаев регистрируют манифестацию поражения органа зрения за год до клинических проявлений диффузного токсического зоба [11].

В настоящее время нет общепринятой классификации ЭОП, которая была бы удобна в использовании эндокринологами и офтальмологами. В зарубежной литературе используется классификация NOSPECS, предложенная S. Werner в 1969 г. и модифицированная в 1977 г., в которой тяжесть процесса определяется по степени функциональных и косметических дефектов, выявляемых в любой момент времени развития болезни. Однако она, отражая присутствие отдельных симптомов, не позволяет судить о стадии развития процесса.

Используется также классификация CAS (Clinical Activity Score) (1989), которая дает возможность оценить не только форму и симптомы поражения орбиты, но и степень активности патологического процесса. Вместе с тем нужно четко понимать разницу между тяжестью и активностью ЭОП. Активная ЭОП соответствует стадии, в которую она манифестирует или утяжеляется и у пациента происходит прогрессивное ухудшение имеющихся проявлений ЭОП. В противоположность этому при неактивной ЭОП процесс остается стабильным, несмотря на то, что пациент продолжает предъявлять серьезные жалобы. В данной классификации степень активности ЭОП оценивается по 10 параметрам: боль в орбите, боль при движениях глаза, отек век, покраснение век, состояние конъюнктивы, хелюз, отек слезного мясца, увеличение экзофтальма более чем на 2 мм, ограничение подвижности глаз в любом направлении более чем на 8 градусов, снижение остроты зрения. Однако CAS не отражает всего многообразия клинической симптоматики ЭОП и сочетания симптомов и также из функций глаза оценивает только центральное зрение.

Классификация LEMO предложена K.P. Voergen и C. Pickardt в 1991 г. Она отражает изменения полей зрения, цветовой чувствительности и зрительных вызванных потенциалов. В классификацию LEMO включены следующие категории:

L (Lidchanges) — изменения со стороны век, E — экзофтальм, M — изменения мышц, O — вовлечение



зрительного нерва. Однако и эта классификация не получила широкого распространения. Вместе с тем следует отметить, что в классификации LEMO в большей степени, чем в предыдущих, нашли отражение функциональные изменения органа зрения при ЭОП.

С 1990 г. предложена А.Ф. Бровкиной и А.М. Тюнниковой количественная (бальная) оценка клинического течения ЭОП (5), в которой учитываются 14 параметров:

класс I — присутствуют жалобы (0–4 балла); класс II — состояние периорбитальных тканей (0–2 балла); класс III–IV — изменение положения век (0–3 балла); класс V — степень смыкания глазной щели (0–1 балл); класс VI — степень экзофтальма (0 до 4 балла); класс VII–VIII — состояние ЭОМ (0–4 балла); класс IX характеризует репозицию глаза (0–2 балла); класс X–XI — состояние бульбарной конъюнктивы (0–4 балла); класс XII — состояние роговицы (0–3 балла); класс XIII — состояние глазного дна и ДЗН (0–3 балла); класс XIV — отражает уровень ВГД (0–2 балла). Для характеристики степени компенсации ЭОП по бальной оценке необходимо суммировать полученное количество баллов. В начальной стадии развития ЭОП количество баллов не превышает 6, при субкомпенсированной форме — 12–17 баллов, при декомпенсации процесса — 23–29 баллов [1]. В данной классификации использован принцип оценки тяжести клинического течения по совокупности преимущественно внешних клинических признаков без определения степени функциональных изменений. Так, только один из 14 критериев отражает состояние глазного дна, в первую очередь ДЗН (класс XIII).

В последнее время достигнуты значительные успехи в разработке медикаментозных и хирургических методов лечения ЭОП, но это не всегда позволяет стабилизировать зрительные функции и предотвратить инвалидизацию пациентов. Наиболее грозным осложнением ЭОП является оптическая нейропатия (ОН), которая развивается у 70% больных с декомпенсированной ЭОП. В отчете EUGOGO за 2006 г. было отмечено возникновение ОН у 77% больных ЭОП. Основной причиной развития ОН, по мнению большинства ученых, является компрессия зрительного нерва (ЗН), увеличенными экстраокулярными мышцами (ЭОМ). Однако механизм развития ОН остается не до конца изученным.

Передовые знания о нейрофизиологии зрительной системы, новейшие достижения в цифровой обработке информации, современная компьютерная техника позволяют представить новые диагностические критерии в ранней диагностике нейропатии [2]. Несмотря на почти вековую историю изучения проблемы ЭОП, практически отсутствуют сведения о диагностике ее ранних форм. Имеются только описания симптомов заболевания в поздние сроки, когда присутствуют органические изменения мягких тканей орбиты. Не разработан алгоритм обследования и ведения больных с ранними признаками эндокринной офтальмопатии [11].

**Диагностика ЭОП** — мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии, педиатрии и офтальмологии. В настоящее время помощь больным с ЭОП недостаточна именно вследствие плохого взаимодействия офтальмологов, педиатров и эндокринологов. В России практически отсутствуют специализированные центры, где пациенты с ЭОП могут получить комплексное лечение, включая хирургическое. Поздние диагно-

стика и обращение за квалифицированной медицинской помощью, отсутствие стойкой компенсации функциональных нарушений щитовидной железы, ошибки в определении фазы ЭОП и выборе метода ее лечения, отсутствие преемственности и согласованности между специалистами являются причинами низкой эффективности лечения ЭОП.

На ранней стадии ЭОП первые жалобы, на которые пациенты обращают внимание, характерны для «синдрома сухого глаза» (чувство «засоренности», «сухости», непостоянной гиперемии конъюнктивы и др.) или других заболеваний переднего отрезка глаза (слезотечение, светобоязнь и др.). Другими «ранними» жалобами пациентов могут быть непостоянная диплопия (в основном утром, после сна), отеки век (в основном в утренние часы) [12].

При внешнем осмотре следует обращать внимание на: пристальный (изумленный) взгляд пациента, светобоязнь, слезотечение, инъекцированность конъюнктивы, отек век, тремор закрытых век. Описанные в литературе признаки начальных форм эндокринной офтальмопатии соответствуют картине тиреотоксического экзофтальма. К ним относятся «стеклянный» блеск глаз, ретракция верхнего века, и, соответственно, увеличение ширины глазной щели, тремор закрытых век, редкое мигание и пристальный взгляд.

При движении глаза книзу появляется отставание верхнего века (симптом Грефе) Экзофтальм не превышает 2–3 мм. Подвижность глаза в полном объеме, но может быть ослабление конвергенции. Роговица и глазное дно остаются интактными. На фоне коррекции тиреотоксикоза данные симптомы исчезают. Выстояние глаз по отношению к наружной орбитальной стенке (экзофтальм) при ЭОП в большинстве случаев двустороннее. Степень экзофтальма может быть как симметричной, так и не одинаковой [13]. Для оценки степени выстояния глаз следует учитывать расовую принадлежность [14]. Так, у выходцев из азиатского региона (корейцы, японцы, китайцы и т. п.), а также ближнего Востока (иранцы, индусы) и индейцев выстояние глаз в норме меньше, чем у людей других национальностей [15]. По мнению других авторов, нормальное выстояние глаз по отношению к наружной стенке составляет от 12 (представители северных народностей) до 18 мм (европейцы). А у представителей среднеазиатских этнических групп нормальное выстояние глаз по Гертелю достигает 22 мм [1]. Одновременно существует мнение, что расовая принадлежность не влияет на степень экзофтальма [16].

В исследовании В.Г. Лихванцева с соавт. предложен способ диагностики ЭОП на основании совокупности клинических симптомов. У пациента с подозрением на эндокринную офтальмопатию оценивают присутствие клинических глазных симптомов тиреотоксикоза и при наличии комбинации симптомов Мебиуса, Зенгера и Дальримпля диагностируют ранние проявления ЭОП. При этом симптом Дальримпля может проявляться не во всех случаях, а его присутствие повышает специфичность клинической диагностики [17].

Аналогом данного предложения является способ ранней клинической диагностики ЭОП, предложенный Мослехи Шахрам, при котором выявляли ранние признаки ЭОП в подгруппе больных с глазными проявлениями тиреотоксикоза, при этом выделяли комплекс наиболее часто встречающихся клинических признаков тиреотоксического экзофтальма. Расширение глазной щели, ретракция верхнего

века и симптом Грефе — 100%, тремор закрытых век — 41%. При этом сами авторы отмечают, что возможно развитие ЭОП без предварительного развития тиреотоксического экзофтальма в 82,2% [11]. То есть заявленный способ рассчитан на выявление ранних клинических признаков ЭОП в популяции исключительно тиреотоксического экзофтальма.

Однако данные способы диагностики не позволяют исключить субъективную оценку врачом вышеперечисленных клинических симптомов. Для более детальной детальной диагностики ЭОП существует целый ряд инструментальных методов обследования (биомикроскопия, УЗИ, КТ)

Биомикроскопия — бесконтактный метод обследования глаза и его структур при помощи оптического микроскопа — щелевой лампы. Осмотр при различном увеличении переднего отрезка глаза позволяет диагностировать ранние проявления различных заболеваний глаза.

Позволяет оценить состояние век, положение глазных яблок в орбите, объем движений глазного яблока, состояние передней камеры (роговицы, радужной оболочки, зрачка), хрусталика, стекловидного тела, глазного дна.

Данный метод обследования является доступным и недорогим, что дает возможность использования в амбулаторных условиях. Неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать его в мониторинге состояния.

Разработана технология цифровой биомикроскопии глаза с различными способами освещения. Доказана ее высокая информативность, а возможность архивирования, передачи данных позволяет использовать данный метод в рамках телемедицины. Однако в настоящее время информативность данного метода в ранней диагностике эндокринной офтальмопатии нельзя считать высокой, так как в основном оцениваются морфологические изменения органа зрения и не учитываются функциональные нарушения.

Известен способ дифференциальной диагностики эндокринной офтальмопатии (RU 2283034, 10.09.2006), который заключается в комплексном ультразвуковом исследовании орбиты — В-сканировании, энергетическом и цветовом доплеровском картировании сосудов орбиты — глазничной артерии и вены [18].

**Метод УЗИ орбиты** — метод, позволяющий определить увеличение ЭОМ в средней трети орбиты, наличие отека ретробульбарной клетчатки и состояние акустического канала зрительного нерва, а также в динамике оценить эффективность лечения больных ЭОП. Обследование орбит с помощью УЗИ выявляет увеличение протяженности ретробульбарного пространства, утолщение прямых глазодвигательных мышц и увеличение их акустической плотности. А и В метод использовали для измерения размера ЭОМ [19]. Основным эхографическим признаком, отличающим стадию фиброза от инфилтративной стадии, является значительное увеличение акустической плотности мышц глаза. Однако для эхографии орбиты доступными являются передние 2/3 орбиты. Изменения, развивающиеся у вершины орбиты, для УЗИ оказываются «немыми» [20].

В последние годы для исследования кровообращения органа зрения большое значение приобретают другие современные и неинвазивные УЗИ-методы — ультразвуковая доплерография, цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и магнитно-ре-

зонансная ангиография. Так, с начала 90-х гг. XX в. в клинику внедрен новый УЗ-метод диагностики — цветная ультразвуковая доплерография. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) определяет частоту излучаемого и отраженного ультразвукового сигнала (эффект Доплера), позволяет изучать и качественно и количественно регистрировать движение потоков крови. Для исследования кровотока в небольших сосудах орбиты и глаза применяют ЦДК, которое позволяет одновременно визуализировать кровотоки в сосудах малого диаметра и провести регистрацию спектра кровотока и его параметров. Приборы с возможностью лоцирования в импульсном режиме обладают своими достоинствами: позволяют детально изучать профиль скорости потока, получать изображение сосуда в истинном масштабе времени, вычислять их диаметр и объемную скорость потока крови по сосуду. Возможность визуализации сосудистой сети орбиты и глаза позволила уточнить особенности кровоснабжения при многих глазных болезнях. Последние 10 лет стали появляться сообщения об изучении особенностей кровотока при ЭОП с помощью метода УЗДГ и ЦДК. Однако на первом этапе исследования ограничивались изучением кровотока в верхней глазничной вене (ВГВ). При ОН симптомы венозного застоя в 44% наблюдений подтверждены методом ЦДК, а и при отсутствии нейропатии значительное снижение скорости кровотока в ВГВ определяли в 7% орбит. Первые отчеты по результатам ЦДК при ЭОП сообщали, что обнаружены различия в кровотоке здоровых испытуемых и больных ЭОП, но в группу входило небольшое количество пациентов. Дальнейшие исследования доказали, что у больных ЭОП скорость кровотока в ГА, ЦАС, ЦВС повышается, а ВГВ понижается [21]. Сопоставление результатов ЦДК и КТ показало, что сдавление ВГВ увеличенными ЭОМ и отечной жировой клетчаткой вызывает снижение скорости кровотока в ней, одновременно отмечено, что степень экзофтальма не влияет на скорость кровотока в ВГВ [22]. Другие авторы указывают на снижение скорости кровотока в артериях, что, по их мнению, соответствует понятию глазного ишемического синдрома [23].

Однако характерные для глазного ишемического синдрома симптомы, такие как неоваскуляризация радужки, неоваскулярная глаукома и др., не типичны для ЭОП. Тем не менее ряд авторов высказывают предположение о наличии признаков ишемии глаза при ЭОП.

Указанные параметры кровотока развиваются при значительно выраженном воспалении орбиты. Для пациента с длинной орбитой (длиннее 4,5 мм — 10%), расширение ретробульбарного пространства при отечной форме может быть и более 15 мм без клинических проявлений экзофтальма. Однако имеются случаи, для которых этот способ пригоден только для поздней диагностики или дифференцирования с опухолями орбиты. Высокая стоимость аппаратов ограничивает широкое применение.

Применяется способ оценки активности эндокринной офтальмопатии путем выполнения мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) орбиты и определения максимальной и минимальной денситометрической плотности экстраокулярных мышц (ЭОМ) и ретробульбарной клетчатки (РБК). Повышение денситометрической плотности ЭОМ в диапазоне +56 – +72 НУ свидетельствует о развитии фиброза. Более высокие значения плотности ЭОМ +73 – +98 НУ и РБК от 0 НУ и выше свидетель-



ствуют о выраженном фиброзе (RU 2421194 С2, 20.06.2011).

К достоинствам КТ следует отнести точную визуализацию вершины орбиты и небольшую длительность исследования. Данные КТ и МРТ подтверждают результаты УЗИ об увеличении размеров ЭОМ. Кроме того, томография дает полную информацию относительно размера, формы и плотности ЭОМ, исследует параорбитальные пазухи, исключает сопутствующую патологию, а так же информирует о соотношении размера ЭОМ по отношению к ЗН [25].

Особенностью КТ-картины ЭОП является увеличение объема орбитальной жировой клетчатки и ЭОМ, прогиб внутренней стенки орбиты в решетчатые пазухи, увеличение размера ВГВ (верхняя глазничная вена) и слезной железы, картина сдавления ЗН у вершины орбиты [19]. По данным томографии различают три формы течения ЭОП: липогеинная (увеличение объема орбитальной клетчатки без изменения размеров и плотности ЭОМ), миогенная (увеличение объема и плотности ЭОМ без изменения параметров орбитальной клетчатки) и смешанная (когда имеет место изменение КТ-характеристик ретробульбарной клетчатки и ЭОМ) [26].

При ЭОП основную роль в развитии клинической картины имеет изменения размеров и плотности ЭОМ и орбитальной клетчатки.

Отмечено, что средний размер ЭОМ при ЭОП значительно превышает контроль. Чаще (до 97% наблюдений) фиксируют увеличение нижней и внутренней прямых мышц [27]. Другие авторы отметили увеличение внутренней, наружной и верхней, выявляли соответственно в 59, 37 и 34% наблюдениях [28]. Чаще отмечают симметричное увеличение внутренних прямых мышц [29].

Проведение КТ или МРТ необходимо при подозрении на ЭОП, особенно ценны эти методы при одностороннем экзофтальме или асимметричном состоянии глаз для исключения другой патологии орбиты или исключения экзорбитизма.

При одностороннем экзофтальме необходимо исключить опухоль орбиты, каротидно-кавернозную соустье, мальформацию орбиты, лимфому орбиты, псевдотумор, гранулематоз Вегенера, саркоидоз, монокулярную миопию высокой степени и другие заболевания орбиты, включая воспалительные. Следует помнить, что ЭОП является наиболее частой причиной не только двустороннего, но и одностороннего экзофтальма. Определенные сложности в диагностике могут возникнуть при миастении, поскольку она может сочетаться с аутоиммунной патологией ЩЖ. Однако птоз, который является частым ранним симптомом миастении, при ЭОП встречается очень редко.

Таким образом, наиболее часто встречающиеся признаки ОН при эндокринной офтальмопатии — увеличение степени экзофтальма, изменение полей зрения. Признаки отека ДЗН, нарушения цветового зрения, синдром вершины орбиты, подтвержденный с помощью КТ исследования — наиболее ценные критерии наличия ОН.

Данный метод имеет высокую информативность и диагностическую значимость, позволяет установить активность процесса и определить лечебную тактику. Однако не всегда возможно применение МСКТ. Имеются недостатки и противопоказания для метода диагностики. КТ дает информацию только об анатомическом строении, но не о функциях, что не позволяет провести раннюю диагностику. Высокое

разрешение изображения достигается только на аксиальных срезах. Способ является дорогостоящим. В ходе исследования пациент подвергается рентгеновскому облучению, что исключает частые повторные исследования. Кроме того, выбранные авторами диагностические экспертные критерии рассчитаны на диагностику уже состоявшегося фиброза, а не ранней диагностики аутоиммунного воспаления орбиты. То есть дифференцирование активности процесса предполагает уже выставленный диагноз ЭОП.

Современные представления о нейрофизиологии зрительной системы, новые методологические решения в электрофизиологии зрения, обработке информации, компьютерная техника, сложность и недоступность необходимых методов обследования для отдаленных регионов позволяют сделать вывод о необходимости и возможности разработки новых общедоступных методов диагностики эндокринной офтальмопатии, в том числе с использованием телемедицинских технологий.

Широкое внедрение цифровых технологий привело к появлению новых, активно развивающихся направлений, включая сферу медицины. В медицинскую деятельность внедряются новые методы обследования, позволяющие оптимизировать процесс диагностики и лечения. К ним относятся и телемедицинские технологии. Телемедицина — метод предоставления услуг по медицинскому обслуживанию там, где расстояние является критическим фактором. Она дает возможность дистанционного оказания медицинской помощи и основана на передаче информации с помощью телекоммуникационных технологий. Это особенно актуально для населенных пунктов, удаленных от крупных медицинских центров, где особенно остро встает вопрос качества и доступности оказываемой медицинской помощи населению. Именно в отдаленных районах, а также в лечебных учреждениях с недостатком квалифицированных кадров применение телемедицинских технологий может помочь эффективно обеспечить диагностику и медицинскую помощь, когда своевременность вмешательства играет решающую роль. Использование телемедицинских технологий повышает доступность высококвалифицированной медицинской помощи независимо от места нахождения пациента, что значительно расширяет возможности по реализации прав человека на ее получение, повышает качество и снижает затраты на оказание медицинских услуг [30].

Использование телемедицинских технологий, позволяет сблизить потребности пациента и возможности системы здравоохранения по оказанию диагностической и терапевтической помощи: телемедицинские контакты врача и пациента по телефону, по видеосвязи, обмен сообщениями. Интенсивно идет развитие информационных систем для контактов с врачом на основе искусственного интеллекта (ИИ). В мире имеется несколько телемедицинских систем с использованием ИИ: Babylon health, Symptomate, ADA. В России создана информационная телемедицинская система MeDiCase, обеспечивающая формирование диагностических гипотез по всем хроническим неинфекционным заболеваниям (ХНИЗ), взаимодействие с врачом (оптимизация приема врачебных решений), мониторинг больных с ХНИЗ, ведение электронной истории болезни. Однако имеются сложности внедрения в медицинскую практику телемедицинских диагностических систем, существует барьер восприятия

их врачами: практически нет работ, где бы оценивалась валидность предлагаемых алгоритмов принятия решений [31].

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует о важности изучения проблем, связанных с эндокринной офтальмопатией, необходимости разработки методов ранней диагностики.

**Болотова Н.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>,

**Филина Н.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-1613-4156>

**Поляков В.К.**

<https://orcid.org/0000-0001-6162-7884>

**Алдашкин С.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0003-0986-1811>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии // Международный эндокринологический журнал. — Киев, 2010. — Т. 27, № 3.

3. Kendall-Taylor P. Natural history. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Karger. — 2007. — P. 78–87.

4. Orgiazzi J. Pathogenesis. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Karger. — 2007. — P. 41–56.

5. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. — М.: «Видар», 2005. — 240 с.

6. Birrell G., Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? // Arch of Disease in Childhood. — 2004. — Vol. 89. — P. 745–750.

7. Smith C., Thomsett M., Choong C., Rodda C., McIntyre H.D., Cotterill A.M. Congenital thyrotoxicosis in premature infants // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 371–376.

8. Krassas G.E. Childhood Graves' Orbitopathy. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Karger. — 2007. — P. 221–228.

9. Wiersinga W.M. Quality of life. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Karger. — 2007. — P. 201–211.

10. Пантелеева О.Г., Жирякова Г.В., Наумова Т.П., Саакян С.В. Факторы риска развития эндокринной офтальмопатии // Высокие медицинские технологии в эндокринологии. — М., 2006. — С. 341.

11. Мослехи Ш. Клинические особенности ранних форм эндокринной офтальмопатии: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.08. — М., 2008.

12. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / под ред. акад. РАН И РАМН И.И. Дедова и акад. РАМН Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. — 143 с.

13. Von Arx G. Atypical Manifestations. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J., Karger. — 2007. — P. 212–220.

14. Dickison A.J. Clinal manifestations. In book: Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach / Ed. Wiersinga W.M., Kahaly G.J. Karger. — 2007. — P. 1–26.

15. Tsai C.C., Kau H.C., Kao S.C., Hsu W.M. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan // Eye. — 2006. — Vol. 20 (5). — P. 569–573.

16. Soroudi A.E., Goldberg R.A., McCann J.D. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. — 2004. — Vol. 20 (3). — P. 224–225.

17. Способ диагностики ранних проявлений эндокринной офтальмопатии: пат. 2617198 РФ: МПК А61В 10/00 / Лихванцева В.Г., Руденко Е.А., Буданова С.В. и др.; заявитель и патентообладатель Лихванцева В.Г. — № 2016112948; заявл. 06.04.2016; опубл. 21.04.2017, бюл. № 12. — 23 с.

18. Способ дифференциальной диагностики эндокринной офтальмопатии: пат. 2283034 РФ: МПК А61В 8/06, А61В 8/08 / Гайнутдинова Р.Ф., Ахметшин Р.Ф., Хасанова Н.Х., Терегулова Л.Е.; заявитель и патентообладатель: Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования Казанский государственный медицинский университет. — № 2005115981/14; заявл. 26.05.2005; опубл. 10.09.2006, бюл. № 25. — 6 с.

19. Lennerstrand G., Tian S., Isberg B., Landau Hogbeck I., Bolzani R., Tallstedt L., Schworm H./Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease // Acta Ophthalmol. Scand. — 2007. — Vol. 85 (2). — P. 192–201.

20. Kahaly G.J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — VMS, № 2. — P. 107–118.

21. Чудинова О.В., Хокканен В.М. Ультразвуковая доплерография в офтальмологии // РМЖ, Клин. Офтальмол. — 2004. — Т. 5, № 4. — С. 145–147.

22. Somer D., Ozkan S.B., Ozdemir H., Atilla S., Soylev M.F., Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease // Jpn. J Ophthalmol. — 2002. — Vol. 46 (3). — P. 341–345.

23. Shortt A.J., Fulcher T., Conroy D. Ocular ischaemic syndrome in thyroid eye disease, confirmed using magnetic resonance angiography // Br. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 87. — P. 1302–1303.

24. Способ диагностики эндокринной офтальмопатии: пат. 2421194 С2 РФ: МПК А61F 9/00, А61В 8/13 / Дедов И.И.; заявитель и патентообладатель. Федеральное Государственное Учреждение (ФГУ) Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий. — № 2009130669/14 заявл. 12.08.2009; опубл. 20.06.2011, Бюл. № 17. — 5 с.

25. El-Kaissi S., Frauman A.G., Wall J.R. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management // Intern. Med. J. — 2004. — Vol. 34(8). — P. 482–491.

26. Giaconi J.A., Kazim M., Rho T., Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. — 2002. — Vol. 18 (3). — P. 177–182.

27. Sun H., Jiao Q., Tan L., Wang S., Ning G., Zhao Y.J./Thyroid-associated ophthalmopathy: a clinical study of 381 cases // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. — 2006. — Vol. 45 (5). — P. 400–402.

28. Nagy E.V., Toth J., Kaldi I., Damjanovich J., Mezosi E., Lenkey A., Toth L., Szabo J., Karanyi Z., Leovey A. Graves' ophthalmopathy: Eye muscle involvement in patients with diplopia // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 142 (6). — P. 591–597.

29. Kvetny J., Puhakka K.B., Rohl L./Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis // Acta Ophthalmol. Scand. — 2006. — Vol. 84 (3). — P. 419–423.

30. Смаль Т.С. Оценка эффективности рентгенологических исследований с использованием телемедицинских технологий на модели региона с низкой плотностью населения: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.01.13. — Томск, 2018.

31. Сотников А.Д. Структурно-функциональная организация услуг телемедицины в прикладных инфокоммуникационных системах: автореф. дисс.... докт. тех. наук: 05.13.13. — СПб., 2008.



УДК 392.16

**Е.В. ЛОСКУТОВА, Х.М. ВАХИТОВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей

**Контактная информация:****Лоскутова Екатерина Васильевна** — ассистент кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-987-421-86-85, **e-mail:** loskutovakate@mail.ru

*В представленном обзоре литературы обобщены и проанализированы современные сведения о роли белков теплового шока в генезе физиологических и патологических состояний человека и животных. Отмечена их важная роль в контроле процесса правильной укладки белка в пространственную структуру, что имеет ключевое значение в течении адаптивных реакций. По данным ряда источников, белки теплового шока выполняют также защитную роль по отношению к митохондриальным и ядерным структурам клеток различных органов и систем. Имеются данные об участии белков теплового шока в системе цитокиновой регуляции, процессах перекисного гомеостаза, энергообмена и др. Авторы предполагают, что изучение их уровня у недоношенных новорожденных создаст более полное представление о характере течения стрессовых реакций и их особенностях в ранний неонатальный период.*

**Ключевые слова:** белки теплового шока, стресс, адаптация.

**(Для цитирования:** Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М. Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 79-82)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-79-82

**E.V. LOSKUTOVA, Kh.M. VAKHITOV**

Kazan State Medical University, Kazan

## Prospects of measuring stress proteins levels as markers of impaired adaptation in newborns

**Contact details:****Loskutova E.V.** — Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-987-421-86-85, **e-mail:** loskutovakate@mail.ru

*The present literature review summarizes current information on the role of heat shock proteins in the genesis of physiological and pathological states in humans and animals. Their important role in controlling the process of proper protein folding into a spatial structure is noted, which is of key importance for the course of adaptive reactions. According to a number of sources, heat shock proteins also play a protective role in relation to the mitochondrial and nuclear structures of cells of various organs and systems. There is evidence of the heat shock proteins participation in the cytokine regulation system, the processes of peroxide homeostasis, energy exchange, etc. The authors suggest that studying their level in a premature newborn will create a more complete picture of the nature of stress reactions course and characteristics in the early neonatal period.*

**Key words:** heat shock proteins, stress, adaptation.

**(For citation:** Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M. Prospects of measuring stress proteins levels as markers of impaired adaptation in newborns. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 79-82)

Белки теплового шока (БТШ, Heat shock protein) — группа цитопротективных белков, активная выработка которых начинается в стрессовых для организма ситуациях. В 1962 г. Ritossa обнаружил, что при инкубации личинок мушки дрозофилы при повышенной температуре происходит увеличе-

ние, набухание некоторых локусов хромосом [1, 2]. Похожие изменения в хромосомах насекомых были описаны Kroger в 1963 г. при помещении их в аномальные условия внешней среды. Лишь в 1974 г. Tissieres с соавт., также в ходе эксперимента, выделили особые белки, синтезирующиеся в хромосо-

мах дрожophil при нагревании, получившие название «белки теплового шока». В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению их функций и возможности применения их в медицине [3].

Известно, что белки теплового шока являются «высококонсервативными» с точки зрения эволюции, то есть обнаруживаются во всех живых организмах от одноклеточных прокариот до эукариотических клеток млекопитающих и выполняют фундаментальные клеточные функции. Их экспрессия всегда активируется внешними неблагоприятными факторами [4].

В настоящее время известно, что основой всех физиологических реакций является рибосомальный синтез белка. Процесс правильной укладки, сворачивания полипептидной цепочки в определенную пространственную (третичную) структуру называется фолдингом. Способствуют этому процессу молекулярные шапероны, к которым относятся белки теплового шока (БТШ). Следует отметить, что данные субстраты не только контролируют синтез правильных нативных конформаций, но также препятствуют формированию искаженных третичных и, как следствие, четвертичных структур белка. При обнаружении патологической структуры шапероны сначала разворачивают ее в полипептидную цепочку, а затем способствуют формированию правильной его пространственной формы [5].

В физиологических условиях белки теплового шока обнаруживаются в небольшом количестве в клетке. В цитоплазме и ядре они находятся в неактивном, связанном с фактором теплового шока состоянии. Во время воздействия стрессового агента БТШ высвобождается и начинает выявлять неправильно сформированные и денатурированные белки. Одновременно с этим факторы теплового шока активируют синтез новых БТШ. Белки, не подлежащие восстановлению, шапероны сопровождают до лизосом, тем самым опосредуя внутриклеточную транспортную функцию [6].

Цитопротекторное действие БТШ также проявляется в ингибировании процессов апоптоза. Воздействие какого-либо агента на мембранные рецепторы клетки (при внешнем сигнальном пути) активирует синтез многочисленных ферментов (каскад каспаз, матриксных металлопротеиназ), интерлейкинов, под действием которых происходит дезорганизация экстрацеллюлярного матрикса и запускается процесс апоптоза. Внутренний сигнальный путь апоптоза реализуется через митохондрии путем синтеза цитохрома С, катализирующего последние ферментативные реакции по саморазрушению клетки. Белки теплового шока могут блокировать внешний и внутренний сигнальный путь, стабилизировать клеточные структуры, тем самым защищая клетку от гибели. Защитная функция БТШ также проявляется в транспортировке белковых молекул в ядро и митохондрии клетки при попадании в неблагоприятные условия внешней среды [7].

Современная классификация белков теплового шока основывается на их молекулярной массе. Выделяют 7 классов БТШ: small Hsp (с молекулярной массой 15–30 кДа), Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100, Hsp110 [8]. Наиболее изученными среди них являются белки семейства Hsp70.

На сегодняшний день установлено, что повышением уровня белков семейства Hsp70 живой организм реагирует на многие внешние стрессор-

ные факторы: окислительный и гемодинамический стресс, гипоксию, повышение температуры, инфекции, воспаление, мутагены, канцерогены, радиацию. Различают конститутивные Hsp70, которые всегда присутствуют в клетке, даже в спокойном состоянии, и индуцибельные, синтезирующиеся только на фоне неблагоприятного внешнего воздействия [9].

Вышеописанные свойства и функции белков теплового шока вызывают интерес для дальнейшего изучения в медицинском аспекте. Большое количество работ посвящено исследованию БТШ при опухолевых процессах. Установлено, что белки теплового шока с цитопротекторной целью вырабатываются не только здоровой дифференцированной клеткой, но также и опухолью. При этом БТШ выступают в качестве «защитника» аномальной клетки, что может значительно снизить эффективность радио- и химиотерапии. Одновременно с этим отмечается выход БТШ и осаждение их на стенке опухолевой клетки и в межклеточном пространстве в качестве дополнительных антигенов, что способствует стимуляции врожденного противоопухолевого иммунитета (NK-клеток). В настоящее время в онкологии рассматриваются несколько путей применения БТШ: стимулирование их синтеза с целью защиты здоровых клеток, ингибирование синтеза шаперонов опухолевых клеток, введение рекомбинантного БТШ 70 и БТШ 90 с целью активации противоопухолевого иммунитета [10–12]. Имеются публикации о разработке вакцин на основе белков теплового шока при хроническом миелолейкозе, меланоме, астроцитоме, менингиоме, глиобластоме, раке молочной железы [13].

Исследование уровня белков теплового шока применяется в кардиологии в качестве критерия риска развития ишемической болезни сердца. Показана прямая зависимость количества Hsp70 от степени выраженности атеросклероза. При этом наибольшая концентрация Hsp70 отмечается в некротизированном центре бляшки. Некоторые авторы предлагают использование определения БТШ при подозрении на ишемию миокарда, так как ввиду их быстрой реактивности на гипоксию появляется возможность предотвращения гибели кардиомиоцитов [14–16].

Н.Н. Цыбиков с соавт. пришли к выводу, что при пародонтите в сыворотке крови и зубодесневой жидкости повышается уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-10) и Hsp70. Авторы также указывают на наличие в организме механизма, регулирующего процесс воспаления и синтез защитных белков — это выработка антител к цитокинам и Hsp70, элиминирующих эти соединения [17].

Проводилось исследование уровня белка теплового шока в моче, сыворотке, тканях почки при хроническом гломерулонефрите. Повышение БТШ 70 происходило пропорционально степени активности воспалительного процесса при почечной патологии и расценивалось как защитный механизм органа от повреждения. Также предложено применять исследование уровня антител к БТШ 70 в качестве прогнозирования течения хронического гломерулонефрита [18].

Имеются работы по исследованию уровня экспрессии БТШ 90 на поверхности нейтрофилов при атопическом дерматите. Кроме прямой зависимости между степенью повышения БТШ 90 и тяже-

стью течения заболевания, выявлена также способность БТШ стимулировать выработку некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ) [19].

Описаны случаи применения БТШ в качестве диагностического маркера и критерия эффективности проводимой терапии при остром аппендиците. Уровни БТШ значительно повышались у больных с осложненным течением острого аппендицита, кроме того, в этой группе отмечено более медленное их снижение в ответ на стандартное лечение [20].

Интересным представляется исследование М.А. Кабалыка по оценке реактивности БТШ при остеоартрозе. Установлено, что при данной патологии происходит значительное снижение уровня БТШ 70 по сравнению с контрольной группой. При прогрессировании заболевания отмечается дальнейшее падение уровня шаперонов. Автор также отмечает, что снижение БТШ сопровождается ростом восприимчивости тканей хряща к действию провоспалительных цитокинов [21].

Проведен анализ динамики показателей шаперонов у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Показано, что при данной патологии информативным является определение уровня Hsp60 в крови — происходит увеличение данного показателя по мере прогрессирования заболевания и в послеоперационный период. С целью объективизации предложено использование Hsp60 в качестве критерия выраженности радикулоалгии, так как Hsp70 при данной патологии в сыворотке крови выявлен не был [22, 23].

Ведутся исследования по изучению роли БТШ в процессах компенсации сахарного диабета. Установлено, что шаперон sHsp способен улучшать передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки, при этом наблюдается увеличение уровня шаперонов в сердце, сетчатке, головном мозге, почках. Однако данная проблема требует дальнейшего изучения [24].

Важную роль играют БТШ в патогенезе открытоугольной глаукомы. Вследствие повышения внутриглазного давления развивается ишемия зрительного нерва и нарастает уровень БТШ 70 во внутриглазной жидкости, что, возможно, обуславливает выработку аутоантител к указанному шаперону и формирование иммунных комплексов с развитием местных васкулитов. Этот процесс может усугублять течение заболевания [25].

Показана ведущая роль шаперонов в процессах развития дегенеративных заболеваний нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона). Известно, что при данных заболеваниях наблюдается накопление в головном мозге аномальных белков, что напрямую связано с основной функцией БТШ — распознаванием и коррекцией белковых субстратов с измененной третичной структурой. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что дальнейшее изучение БТШ при нейродегенеративных нарушениях поможет лучше понять патогенез этих заболеваний и оптимизирует их диагностику и лечение [26].

Таким образом, в литературе имеется множество подтверждений вовлеченности БТШ в большинство основных процессов жизнедеятельности организма. Однако лишь относительно небольшое количество публикаций посвящено изучению функций данных стрессорных белков в организме плода и новорожденного внутриутробно и в первые сутки жизни. Так, Yung с соавт. (2014) в своей работе отметили, что при исследовании плацент женщин, страдаю-

щих преэклампсией, наибольшая активация провоспалительных и стресс-опосредующих белков (в том числе БТШ 70) отмечалась у матерей с ранним (до 34 недель гестации) началом заболевания. Появление же признаков преэклампсии после 34 недель гестации не влекло за собой значимых изменений в плаценте [27].

Проводились исследования по поиску маркеров преждевременных родов (Park и соавт., 2013). Оказалось, что уровень фосфорилированного БТШ 27 в пуповинной крови недоношенных новорожденных был значительно выше, чем в пуповинной крови доношенных детей. По мнению авторов, дальнейшее изучение функций стрессовых белков во время беременности позволит прогнозировать преждевременные роды [28].

В экспериментальных работах Schwenkel с соавт. (2020) было установлено, что введение в амниотическую жидкость различных концентраций БТШ беременным самкам мышей не влияло на частоту преждевременных родов. Однако инфузия растворов с большей концентрацией сопровождалась задержкой внутриутробного развития плодов, а также более высокими показателями неонатальной смертности мышат [29].

Опубликованы работы по изучению реактивности стрессовых белков при легочной патологии. Проводилось исследование уровня БТШ при респираторном дистресс-синдроме в эксперименте на крысах-самцах. Выявлено, что при данном состоянии в фазу острого повреждения легких отмечается быстрое и значительное повышение выработки белков теплового шока альвеолоцитами 1 и 2 типа, эндотелиоцитами, фибробластами, что свидетельствует о повышении защитных функций организма. Однако на 6 сутки синтез шаперонов альвеолоцитами 2 типа значительно снижается, что может привести к формированию отека легких, нарушению синтеза сурфактанта и, как следствие, к гипоксии [30].

Имеются исследования, посвященные изучению защитных функций БТШ при воздействии на легкие новорожденных мышат высоких концентраций кислорода. Tokuriki с соавт. (2017) показали, что дополнительное стимулирование выработки БТШ 70 альвеолоцитами сопровождалось повышением их устойчивости к воздействию «агрессивных» параметров искусственной вентиляции легких. Все это в конечном счете приводило к уменьшению числа случаев бронхо-легочной дисплазии в исследуемой группе. Авторы также указывают на снижение уровней сывороточных БТШ 70 у недоношенных новорожденных, что является фактором, усугубляющим повреждение незрелой легочной ткани [31].

Schmidt с соавт. (2014) проводили эксперимент по изучению способности различных групп белков в легких новорожденных овец реагировать на воспалительный процесс при хориоамнионите. Отмечено, что введение растворов липополисахаридов в амниотическую жидкость значительно повышало экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8), но никак не влияло на концентрацию БТШ-70 в альвеолярной ткани. В связи с чем можно предположить, что внутриутробное инфицирование не сопровождается выраженным ростом уровня белков теплового шока [32].

В эксперименте на животных изучалось участие БТШ в развитии одного из часто встречающегося у недоношенных детей заболевания — некротического энтероколита. Afrazi с соавт. (2012) в своем исследовании отметили, что у новорожденных мышат,



имеющих признаки некротического энтероколита, были значительно снижены уровни БТШ 70 по сравнению с контрольной группой здоровых особей. Также авторами отмечено, что экзогенное введение БТШ способствовало улучшению клинической картины некротического энтероколита и ускоряло сроки выздоровления у исследуемых мышат, что позволяет рассматривать возможность применения БТШ для лечения указанного состояния [33].

Заключая приведенный выше анализ литературных данных, можно говорить о больших перспективах использования определения БТШ в различных областях медицины в качестве диагностического маркера и лечебного субстрата. Ввиду наличия выраженных защитных функций шаперонов представляется интересным изучение их уровня в организме недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период и характера взаимодействия с другими регулирующими системами. Это, на наш взгляд, создаст более полное представление о характере течения стрессовых реакций и их особенностях у новорожденных различного гестационного возраста.

**Лоскутова Е.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>

**Вахитов Х.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Шахнович П.Г., Моргулис Б.А., Свистов А.С., Черкашин Д.В., Ухаботин А.С. Внеклеточный пул белка теплового шока в структуре сердечно-сосудистого континуума: биохимический маркер повреждения или новый модифицируемый фактор риска? // Новые Санкт-петербургские врачебные ведомости. — 2012. — № 4. — С. 78–81.
- Miller D.J., Fort P.E. Heat Shock Proteins Regulatory Role in Neurodevelopment // *Frontiers in neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — P. 1–15.
- Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации // *Вестник ВГМУ*. — 2015. — № 14 (1). — С. 18–25.
- Козеко Л.Е. Белки теплового шока 90 кДа: разнообразие, структура и функции // *Цитология*. — 2010. — № 11. — С. 893–909.
- Чеботарева Н.В., Непринцева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Исследование белка теплового шока молекулярной массой 70 кД в сыворотке крови и моче у больных хроническим гломерулонефритом // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 6. — С. 18–23.
- Bakthisaran R., Tangirala Ch., Rao M. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Proteins and Proteomics*. — 2015. — Vol. 1854 (4). — P. 291–319.
- Zhang X.H., Wu H., Tang S., Li Q.N., Xu J., Zhang M. et al. Apoptosis in response to heat stress is positively associated with heat-shock protein 90 expression in chicken myocardial cells in vitro // *J Vet Sci*. — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 129–140.
- Chen W., Feng P., Liu T., Jin D. Recent advances in machine learning methods for predicting heat shock proteins // *Curr Drug Metab*. — 2019. — Vol. 20 (3). — P. 224–228.
- Белан Д.В., Екимов И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях головного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2019. — № 105 (12). — С. 1465–1485.
- Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Бурова О.С., Морозова Л.Ф., Михайлова И.Н., Барышников А.Ю. Сравнение уровня экспрессии HSP70 на клеточных линиях меланомы // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2010. — № 9 (1). — С. 43–47.
- Кудрявцев В.А., Хохлова А.В., Мосина В.А., Кабаков А.Е. Ингибирование активности белка теплового шока 90: подходы к селективной радиосенсибилизации опухолей // *Радиация и риск*. — 2016. — № 25 (2). — С. 57–66.
- Евдокимовская Ю.В., Скарга Ю.Ю., Снигирева А.В., Врублевская В.В., Моренков О.С. Секрция белков теплового шока опухолевыми клетками человека in vitro // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2013. — № 6. — С. 28–30.
- Черников В.А., Гороховец Н.В., Савватеева Л.В., Северин С.Е. Исследование процесса комплексообразования рекомбинантных HSP70 человека с опухолассоциированными пептидами // *Биомедицинская химия*. — 2012. — № 58 (6). — С. 651–661.
- Шахнович П.Г., Маргулис Б.А., Свистов А.С., Черкашин Д.В., Онохин К.В., Овчинников Ю.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Чумаков А.В., Рахимова О.Ю. Цитопротективная роль эндогенных белков теплового шока при лечении больных с острым коронарным синдромом // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 7. — С. 37–41.
- Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма HSP70-2 и HSP70-НОМ генов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе // *Медицинская иммунология*. — 2011. — № 13 (1). — С. 87–92.
- Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 2. — С. 23–29.
- Цыбиков Н. Н., Баранов С. В., Кузник Б. И., Малевич Л. П., Исакова Н. В. Уровень белка теплового шока 70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при пародонтите // *Стоматология*. — 2014. — № 93 (1). — С. 16–18.
- Чеботарева Н.В., Непринцева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Исследование протективных белков теплового шока в моче, сыворотке крови и ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом // *Нефрология*. — 2015. — № 19 (2). — С. 55–62.
- Елистратова И.В., Морозов С.Г., Захарова И.А. Экспрессия белков теплового шока HSP90 на нейтрофилах периферической крови больных атопическим дерматитом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2016. — № 19 (3). — С. 151–154.
- Цыбиков М.Н., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Борщевский В.С., Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Масло Е.Ю. Содержание антител к белкам теплового шока при неосложненном и осложненном течении острого аппендицита // *Вестник хирургии*. — 2012. — № 171 (5). — С. 37–40.
- Кабалык М.А., Гельцер Б.И., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф. Белки теплового шока – участники патогенеза остеоартроза // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — № 97 (5). — С. 744–749.
- Кислицын Ю.В., Васютин К.А., Вожегова Н.П., Стражников М.Р. Изменение уровня белков теплового шока сыворотки крови у оперированных больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. — № 3–4). — С. 6–8.
- Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — № 55 (2). — С. 187–191.
- Судницина М.В., Гусев Н.Б. Малые белки теплового шока и диабет // *Вестник московского университета. Сер. 16 Биология*. — 2015. — № 2. — С. 24–30.
- Цыбиков Н.Н., Юдина Н.А. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему у больных с открытоугольной глаукомой // *Сибирский медицинский журнал*. — 2012. — № 8. — С. 72–74.
- Гришкова М.В., Кутузова Н.М. Роль молекулярных шаперонов в развитии нейродегенеративных заболеваний // *Земский врач*. — 2013. — № 19 (2). — С. 26–28.
- Yung H.W., Atkinson D., Campion-Smith T., Olovsson M., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia // *J. Pathol*. — 2014. — Vol. 234 (2). — P. 262–276.
- Park M.R., Park J.Y., Kwon D.N., Cho S.G., Park C., Seo H.G. et al. Altered protein profiles in human umbilical cords with preterm and full-term delivery // *Electrophoresis*. — 2013. — Vol. 34 (4). — P. 493–500.
- Schwenkel G., Romero R., Slutsky R., Motomura K., Hsu C.D., Gomez-Lopez N. HSP70: an alarmin that does not induce high rates of preterm birth but does cause adverse neonatal outcomes // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2020. — Vol. 6. — P. 1–9.
- Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Динамика синтеза белка теплового шока 70 в легких в зависимости от стадии экспериментального респираторного дистресс-синдрома // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Vol. 15 (4). — P. 335–342.
- Tokuriki S., Igarashi A., Okuno T., Ohta G., Naiki H., Ohshima Y. Treatment with Geranylgeranylacetone Induces Heat Shock Protein 70 and Attenuates Neonatal Hyperoxic Lung Injury in a Model of Bronchopulmonary Dysplasia // *Lung*. — 2017. — Vol. 195 (4). — P. 469–476.
- Schmidt A.F., Kannan P.S., Kemp M.W., Kramer B.W., Newnham J.P., Jobe A.H. Intra-amniotic LPS modulates expression of antimicrobial peptides in the fetal sheep lung // *Pediatr Res*. — 2014. — Vol. 76 (5). — P. 441–447.
- Afrazi A., Sodhi C.P., Good M., Jia H., Siggers R., Yazji I. Intracellular heat shock protein-70 negatively regulates TLR4 signaling in the newborn intestinal epithelium // *J Immunol*. — 2012. — Vol. 188 (9). — P. 4543–4557.

УДК 591.48:615.837.3

Ю.П. ВАСИЛЬЕВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. КЛИМКИН, А.А. ВИЛЬНИЦ, Н.В. МАРЧЕНКО, Б.В. ОСТАПЕНКО  
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург

## Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей

### Контактная информация:

**Васильева Юлия Петровна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики

**Адрес:** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9, **тел.:** +7-911-923-45-05, **e-mail:** vasiliev.yar@gmail.com

*В статье представлены результаты анализа данных 3466 обследований (2012–2018 гг.), полученных при скрининговом исследовании головного мозга (нейросонография) и спинного мозга (спинальная ультрасонография) у детей, осмотренных в структуре амбулаторного профилактического осмотра (n = 593) и в инфекционном стационаре на этапе первичной структурной диагностики пациентов, поступивших с подозрением на инфекционное заболевание (n = 2873). При профилактическом скрининге при нейросонографии более чем у половины детей (67%) выявлены патологические изменения головного мозга, из которых у 4,1% пациентов структурный дефицит имел бессимптомное течение, с чем могут быть связаны неблагоприятные последствия для детей в дальнейшем. При спинальной ультрасонографии на этапе амбулаторного скрининга в 61% случаев были выявлены ультразвуковые симптомы нарушения изображения позвоночного канала. При подозрении на нейроинфекцию в условиях инфекционного стационара нейросонографический скрининг выявил патологические изменения головного мозга у 45% пациентов, причем в 90% случаев выявленные нарушения не имели инфекционной природы, но явились основанием для изменения терапевтической тактики, что определило исход основного заболевания. Представленные клинические случаи обосновывают целесообразность ультразвукового скрининга не только головного, но и спинного мозга в диспансерные сроки наблюдения детей раннего возраста. Полученные результаты указывают на необходимость планового проведения нейросонографии при рождении, в 1 месяц, 3 месяца, в 1 год, далее по показаниям, исходя из результатов предыдущих обследований. Спинальная ультрасонография должна проводиться всем детям в возрасте 1 месяца. В статье также представлен опыт нейросонографического скрининга у детей с инфекционными заболеваниями, который подтверждает целесообразность проведения на этапе первичной диагностики нейросонографии у детей любого возраста с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися общемозговым синдромом.*

**Ключевые слова:** ультразвук, нейросонография, спинальная ультрасонография, дети, скрининг, мониторинг.

**(Для цитирования:** Васильева Ю.П. Скрипченко Н.В. Климкин А.В. Вильниц А.А. Марченко Н.В. Остапенко Б.В. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 83-96)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-83-96

**Yu.P. VASILYEVA, N.V. SKRIPCHENKO, A.V. KLIMKIN, A.A. VILNITS, N.V. MARCHENKO, B.V. OSTAPENKO**  
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg

## Ultrasound neuroimaging as a technology for screening diagnostics of the central nervous system pathology in children

### Contact details:

**Vasilieva Yu.P.** — PhD (medicine), Senior Researcher of the Department of Functional and Radiology Diagnostics

**Address:** 9 Professor Popov St., Russian Federation, Saint Petersburg, 197022, **tel.:** +7-911-923-45-05, **e-mail:** vasiliev.yar@gmail.com

*The article presents the results of analysis of 3466 examinations (2012–2018), obtained from screening of brain (neurosonography) and spinal cord (spinal ultrasonography) in children during an outpatient prophylactic examination (n = 593) and in the infectious hospital as a primary structural diagnostics of patients with a suspected infectious disease (n = 2873). In prophylactic screening, over a half of children (67%) demonstrated pathological changes in brain, of which 4,1% patients had symptomless course of structural deficit, which may cause unfavorable consequences. Spinal ultrasonography during an outpatient screening showed ultrasound symptoms of the spinal cord in 61% cases. When an infectious disease was suspected in the infectious hospital, neurosonography showed pathological*

changes in brain in 45% patients, and in 90% of cases the revealed disorders were not of infectious nature, but served as the ground for changing the therapeutic tactics, which determined the outcome of the main disease. The presented clinical cases substantiate the need for ultrasound screening of not only the brain but also the spinal cord at dispensarization of young children. The obtained results show the need to perform planned neurosonography at birth, at 1 and 3 months, at 1 year, further on indications stemming from previous examinations. Spinal ultrasonography should be performed to all children at the age of 1 month. The article also presents the experience of sonography screening in children with infectious diseases, which confirms the need to perform neurosonography during primary diagnostics in children of all ages with infectious diseases accompanied by general cerebral syndrome.

**Keywords:** ultrasound, neurosonography, spinal ultrasonography, children, screening, monitoring.

**(For citation:** Vasilyeva Yu.P., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Vilnits A.A., Marchenko N.V., Ostapenko B.V. Ultrasound neuroimaging as a technology for screening diagnostics of the central nervous system pathology in children. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 83-96)

Ультразвуковая (УЗ) диагностика как никакая другая диагностическая процедура ввиду своей безопасности, неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки и необходимости в специальной подготовке маленького пациента, анестезиологического сопровождения, кратковременности и возможности многократного повторения исследования остается наиболее востребованной и информативной на этапе скрининговой диагностики в условиях амбулаторной и стационарной педиатрической помощи. Ранняя диагностика патологии центральной нервной системы (ЦНС) у детей, особенно на стадии доклинического течения заболевания, определяет как дальнейшую тактику лечения и наблюдения, так и прогноз заболевания [1–3].

Основными методами структурной диагностики ЦНС у детей являются нейросонография (НСГ) и спинальная ультрасонография (СУ). В настоящее время НСГ можно отнести к «золотому стандарту» диагностики патологии головного мозга у новорожденных детей и детей раннего возраста [1–4]. Использование современных ультразвуковых аппаратов, оснащенных датчиками с высокой разрешающей способностью, позволяет оценивать структуры головного и спинного мозга с чувствительностью до 86–90% и специфичностью до 92–100% [4, 5], а также позволяет оценивать эффективность церебральной гемодинамики.

Известно, что ряд анатомо-физиологических особенностей детского организма определяют характер течения патологии головного и спинного мозга. Так, незавершенность корковой локализации функций детского мозга является причиной того, что часто у детей отсутствуют очаговые симптомы даже при значительных изменениях структуры [1]. Высокая гидрофильность тканей приводит к преобладанию признаков диффузного церебрального повреждения и общемозговой симптоматики у пациента с очаговыми повреждениями головного мозга. Наличие экстра-интракраниальных сосудистых анастомозов в области мембранных соединений незаращенных швов обеспечивает дополнительные резервные возможности церебральной гемодинамики [2]. Относительная ширина церебральных и эластичность спинальных субарахноидальных пространств, наличие родничков и черепных швов создают условия и резерв для увеличения объема черепа, что в свою очередь способствует формированию долгого периода доклинического течения церебральной патологии. Для детей особенно характерно, что в условиях, когда резервные ликворные пространства исчезают, любое, даже минимальное увеличение одного из объемных вну-

тричерепных составляющих (мозг, кровь, ликвор) приводит к значительному, иногда стремительному повышению внутричерепного давления (закон Монро — Келли) и развитию внезапной декомпенсации церебральной патологии. В этой связи своевременное уточнение состояния интратекального пространства у ребенка с помощью ультразвукового исследования является приоритетным. Кроме того, следует отметить, что проведение НСГ в структуре диспансеризации детей первого года жизни также является одним из факторов предупреждения различных заболеваний вследствие своевременной их диагностики, а также способствует ранней диагностике хронических состояний. О высоком практическом значении НСГ свидетельствует тот факт, что в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10.08.2017 № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» НСГ рекомендуется проводить планомерно. В тоже время организационными недостатками системы оказания медицинской помощи детям является то, что проведение НСГ рекомендуется только в возрасте 1 месяца, а СУ вообще не включена в перечень диагностических методов диспансеризации детей раннего возраста. В настоящей статье авторы обосновывают необходимость более широкого использования НСГ и СУ в педиатрической практике.

**Целью работы** явился анализ данных, полученных при скрининговом исследовании головного мозга (нейросонография) и спинного мозга (спинальная ультрасонография) у детей, обследованных в структуре амбулаторного профилактического осмотра, а также в инфекционном стационаре на этапе первичной диагностики пациентов, поступивших с подозрением на инфекционное заболевание.

#### **Материал и методы**

В условиях отделения лучевой диагностики ДНКЦИБ ФМБА России за период 2012–2018 гг. авторами было проведено 3466 исследование: 3353 НСГ и 113 СУ разных отделов позвоночника детям в возрасте от 10 дней до 17 лет на аппаратах экспертного класса: LOGIQE9 (США), Toshiba Xarios (Япония), Mindrey M7 (Китай). Из них обследовано 593 пациента амбулаторно-поликлинического центра и 2873 пациента в условиях стационара.

С помощью НСГ структуры головного мозга оценивались во фронтальной и сагиттальной, горизонтальной плоскости через большой, малый родничок, другие ультразвуковые окна [1, 2]. Использовались датчики: линейный (5–15 МГц), секторный (1,5–3,5 МГц), конвексный (3,5–5 МГц). К основным

**Таблица 1. Результаты НСГ при профилактическом обследовании детей (n = 593)****Table 1. Neurosonography results during prophylactic examination of children (n = 593)**

| Показатели  | Всего % |
|---|---------|
| Норма   | 32,9    |
| Вентрикулодилатация                                 | 32,5    |
| Кисты сосудистых сплетений и субэпендимальные кисты | 14,3    |
| Наружная гидроцефалия                               | 13,4    |
| Лентикуло-стриарная васкулопатия                    | 3,2     |
| Врожденная субарахноидальная киста                  | 2,7     |

ультразвуковым доступам относится исследование через большой родничок во фронтальной (F0-F7) и сагиттальной (S0-S3 с двух сторон) плоскостях сканирования возможностью оценки наружных субарахноидальных пространств (САП) (диастанз кость-мозг, межполушарная щель), коры и субкортикальных структур под родничком, внутричерепных структур передней, средней, задней черепной ямки. Также к основному ультразвуковому доступу относится визуализация через височное ультразвуковое окно с двух сторон (Th0-2) в горизонтальной плоскости сканирования с возможностью локализации базальных отделов, теменно-височных областей головного мозга, измерением размеров желудочковой системы и смещения срединных структур. Дополнительными доступами являются фронтальный (FV) — исследование через полюс лобной доли; париетальный (PV) через теменную долю; субокципитальный доступ (So) с оценкой структур задней черепной ямки [1]. При проведении исследования эмоциональное состояние не влияло на результаты НСГ. При выполнении НСГ ребенок лежал на кушетке, сидел или лежал на руках у матери, что допустимо при выполнении процедуры.

Спинальная ультрасонография (СУ) позволяет оценить структуру позвоночника и спинного мозга в продольном и поперечном плоскости линейным и конвексным датчиком частотой 5–12 МГц, который помещается на кожу над остистыми отростками позвонков [5–7]. Горизонтальное расположение остистых отростков в раннем возрасте позволяет свободно лоцировать структуры позвоночного канала. Оценка структурного состояния позвоночника и его содержимого включает в себя стандартные процедуры: измерение размера и оценку эхоплотности спинного мозга, измерение размера позвоночного канала, оценку размеров и эхоплотности САП, оценку пульсации спинного мозга, проведение функциональных проб для выявления нестабильности позвоночно-двигательных сегментов, определение уровня расположения конуса [5–7], толщины кивательных мышц. При проведении исследования эмоциональное состояние также не влияло на результаты СУ. При выполнении СУ ребенок грудного возраста лежал на ногах у матери. Ребенок старшего возраста сидел на ногах у матери спиной к исследователю, руки матери при этом фиксировали голову ребенка за височные отделы головы с небольшим наклоном подбородка ребенка к груди. Старшим детям исследование проводилось лежа на животе, при этом подбородок ребенка, что принципиально важно, должен быть максимально опущен к груди, и далее лежа на спине.

Следует отметить, что показаниями для проведения НСГ в условиях амбулаторной практики

являлись: недоношенность, перинатальная энцефалопатия, синдром двигательных нарушений, внутриутробная инфекция (ВУИ), судорожный синдром, гидроцефальный синдром, синдром внутричерепной гипертензии, нарушение сна, задержка психоречевого, моторного развития, головные боли, тики, очаговая неврологическая симптоматика, закрытая черепно-мозговая травма. Показанием для проведения НСГ в инфекционном стационаре были: пароксизмальные нарушения сознания различной этиологии (в том числе фебрильные судороги), подозрение на менингит, энцефалит, острый вялый парез, ВУИ, очаговая неврологическая симптоматика, патологическая реакция на прививки, нарушение мозгового кровообращения, подозрение на закрытую черепно-мозговую травму.

### Результаты исследования и клинические примеры

В результате скринингового обследования детей грудного возраста в структуре диспансерного наблюдения детей первого года жизни выявлены следующие особенности (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что более чем в половине случаев, по данным скрининговой ультразвуковой структурной нейровизуализации, выявлены патологические изменения головного мозга, которые в той или иной степени могут влиять на дальнейшее развитие детей и определять течение возможных сопутствующих заболеваний, в том числе и инфекционных.

Установлено, что в 32,5% случаев имело место расширение боковых желудочков (вентрикуло-

**Рисунок 1. Пациент Н.К. 1 месяц. Диагноз: синдром двигательных нарушений. Киста верхней ножки левого сосудистого сплетения. Чрезродничковая НСГ, плоскость сканирования S1**

**Figure 1. Patient N.K., 1 month. Diagnosis: Syndrome of motor defects. Cyst of the superior peduncle of the left vascular plexus. Transfontanel neurosonography, scanning plane S1**



**Рисунок 2. Пациент М.П., 5 месяц. Диагноз: синдром двигательных нарушений. Лентикуло-стриарная васкулопатия с двух сторон. Чрезродничковая НСГ, плоскость сканирования F3**

**Figure 2. Patient M.P., 5 months. Diagnosis: Syndrome of motor defects. Lenticular striatar vasculopathy on two sides. Trans-fontanel neurosonography, scanning plane F3**



дилатация) и наружных субарахноидальных пространств по конвексимальной поверхности полушарий (13,4%). В 14,3% наблюдений обнаружены последствия внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) разной степени в виде субпендимальных кист и кист сосудистых сплетений (рис. 1).

Выявленные, казалось бы, незначительные нарушения свидетельствуют о перенесенной перинатальной патологии и, по данным многочисленных исследовательских работ [1, 4, 8], сопровождаются формированием постгипоксически-геморрагического поражения ЦНС, приводящего к развитию синдрома двигательных нарушений, гипертензионно-гидро-

цефального синдрома и др. синдромов у детей первого года жизни, синдрома минимальной мозговой дисфункции и дефицита внимания с гиперактивностью у детей старшего возраста. По данным различных исследований, проведенных зарубежными авторами, исходами ВЖК у детей различного гестационного возраста являются задержки психического развития и развития речи, а также их сочетание, детский церебральный паралич, тугоухость, а также нарушения зрения [9, 10].

Выявление ультразвуковых признаков лентикуло-стриарной васкулопатии (рис. 2) с двух или одной стороны доступно преимущественно у детей с открытым большим родничком.

По данным I.R. Makhouf и соавт. [11], ультразвуковые признаки лентикуло-стриарной васкулопатии встречаются как у здоровых детей, так и могут свидетельствовать о перенесенном гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС, ВУИ, сочетаться с генетическими мутациями.

Наибольшую тревогу вызывает бессимптомное течение ряда заболеваний детского возраста, в том числе хронических. Так, в ходе данного исследования в 2,7% случаев выявлена врожденная патология, имеющая потенциально высокую частоту прогрессирующего течения. Вышесказанное подтверждает следующий клинический пример.

Клинический пример 1. Пациентка И., 4 месяца, проведена повторная плановая НСГ (первая НСГ проведена в родильном доме на 3 сутки жизни) перед проведением профилактических прививок. Жалоб родители не предъявляли. Неврологический статус без патологии. В результате НСГ была выявлена врожденная асимптомная арахноидальная киста в проекции Сильвиевой щели (рис. 3А) с ультразвуковыми признаками компрессии гомолатерального бокового желудочка без смещения срединных структур. В результате НСГ-мониторинга через 2 месяца обнаружены ультразвуковые признаки агрессивности кисты и нарастающей дислокации (рис. 3Б): нарастание размеров кисты со смещением срединных структур на 5 мм по объемному типу (норма до 2 мм (А.С. Иова, 1997)), компрессия гомолатерального бокового желудочка, сдавление ножек мозга. Жалоб и очаговой симптоматики у пациента не было.

Выявленные при НСГ признаки нарастающего структурного дефекта стали показанием для срочного нейрохирургического лечения с благополуч-

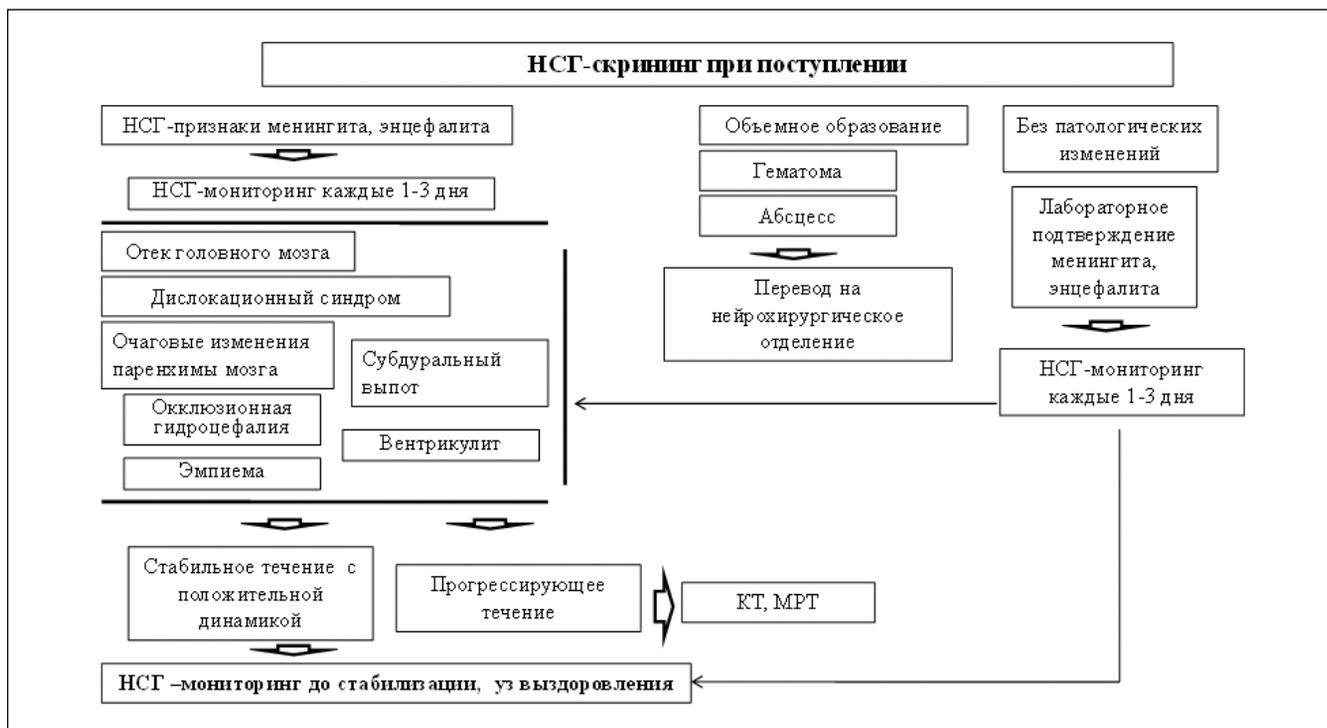
**Рисунок 3. Пациентка И., 4 месяца. Врожденная арахноидальная киста полюса правой височной доли. А. Плоскость сканирования F1–F2, В-режим. Б. Плоскость сканирования F1–F2, В-режим + режим ЦДК. В. Плоскость сканирования Th0**

**Figure 3. Patient I., 4 months. Congenital arachnoidal cyst of the right temporal pole. A. Scanning plane F1–F2, B-regimeю B. Scanning plane F1–F2, B-regime + CDI-regimeю C. Scanning plane Th0**



**Рисунок 4. Алгоритм НСГ-скрининга при подозрении на нейроинфекцию (менингит, энцефалит) у детей**

**Figure 4. Algorithm of neosonography screening under suspected neuroinfection (meningitis, encephalitis) in children**



ным в дальнейшем исходом заболевания. Данный случай подтверждает значительные возможности компенсаторных механизмов детского черепа. Длительное отсутствие клинических жалоб, высокий риск бессимптомного течения арахноидальных кист с переходом во взрослый возраст, травматичность оперативного лечения [12] диктуют необходимость проведения НСГ скрининга и мониторинга не только при рождении [13], когда главной целью является исключение врожденных пороков развития головного мозга, ВЖК, гипоксического, травматического поражения ЦНС, но и в динамике, на сроках — 1 месяц, 3 месяца, когда планируется проведение профилактических прививок.

Следует отметить, что иные задачи стоят перед специалистом ультразвуковой диагностики в условиях инфекционного стационара, куда поступает пациент. Целью ультразвукового скрининга в этом случае является выявление инфекционного заболевания ЦНС и/или фоновой патологии, влияющей на ход инфекционного заболевания [14–16]. На основании многолетнего опыта в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных заболеваний ФМБА России» разработан алгоритм НСГ-скрининга при подозрении на нейроинфекцию (рис. 4) [14, 17–22].

Согласно алгоритму, всем детям, поступающим с подозрением на нейроинфекцию, проводится НСГ. Прежде всего, исключается патология, протекающая под «маской» нейроинфекций (внутричерепная гематома, опухоли, абсцесс, прогрессирующее нарастание размеров врожденных и приобретенных арахноидальных кист). Приведенные ниже примеры подтверждают целесообразность и информативность проведения НСГ пациентам детского возраста для исключения церебральной патологии.

Клинически пример 2. Пациентка К., 1 год 9 месяцев, поступила в ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом:

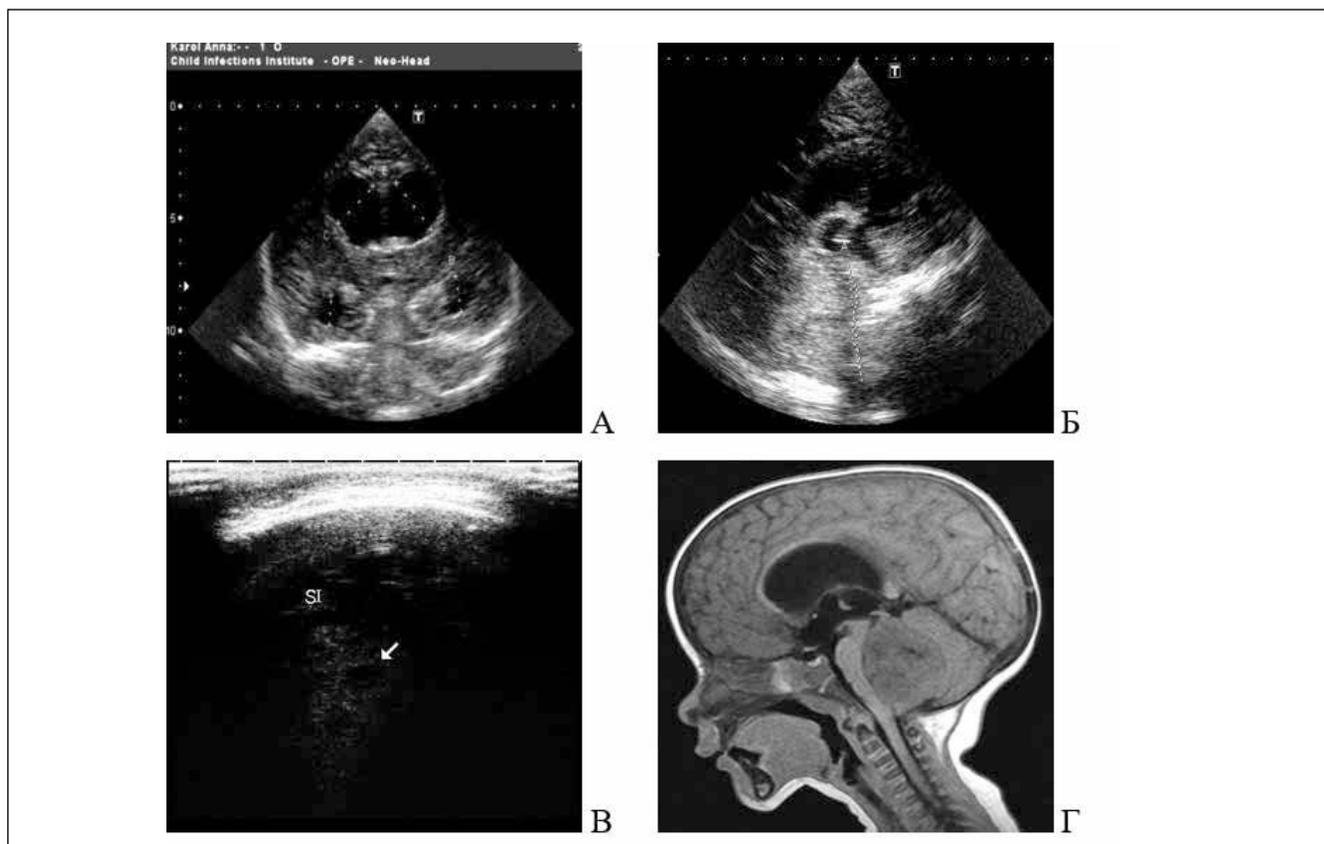
ОРВИ, острый вялый парапарез. Из анамнеза заболевания известно, что в течение последних 2-х месяцев у ребенка отмечалось нарастание координационных нарушений на фоне катаральных явлений и субфебрильной лихорадки. На фоне проводимого лечения появилась шаткость походки, нарастание двигательных и координационных нарушений, перестала ходить, сидеть, плохо удерживала голову. При поступлении в неврологическом статусе выявлены правосторонний гемипарез, атаксия. При проведении НСГ были выявлены ультразвуковые признаки окклюзионной гидроцефалии с окклюзией на уровне Сильвиева водопровода (рис. 5А) (тривентрикуломегалия), смещение ствола мозга кпереди в сагиттальной проекции и исчезновение рисунка IV желудочка (рис. 5Б), деформация рисунка борозд полушария мозжечка при использовании субокципитального доступа (рис. 5В) — ультразвуковые признаки объемного образования в проекции задней черепной ямки.

Выявленные изменения стали поводом для проведения экспертного метода нейровизуализации. На КТ головного мозга была подтверждена опухоль мозжечка (рис. 5Г), и ребенок переведен в нейрохирургический стационар. По данным ряда авторов [23], в связи с преобладанием в клинике опухолей задней черепной ямки гипертензионно-гидроцефального синдрома малой выраженности и неспецифической очаговой симптоматики топический диагноз опухоли представляет большие трудности, поэтому встает на первое место доклиническая скрининговая диагностика.

Клинический пример 3. Больной Г., 4 месяца, поступил на 2 сутки болезни с жалобами на фебрильную лихорадку, вялость, однократный жидкий стул. Диагноз при поступлении: ОРВИ. Синдром внутричерепной гипертензии. Острый энтерит. Из анамнеза заболевания было известно, что в возрасте

**Рисунок 5. Пациента К., 1 год 9 месяцев. Объемное образование задней черепной ямки. А. Тривентрикуломегалия. Плоскость сканирования F3. Б. Сужение Сильвиева водопровода, деформация рисунка IV желудочка, смещение ствола мозга кпереди. Плоскость сканирования S0. В. Гиперэхогенное образование с нечеткими контурами, деформирующее рисунок борозд полушария мозжечка. Г. КТ головного мозга. Объемное образование в проекции мозжечка, смещающее ствол мозга кпереди и сдавливающее ликворные пути. Плоскость сканирования S0**

**Figure 5. Patient K., 1 year 9 months. Voluminous mass in the posterior cranial fossa. A. Triventriculomegalia. Scanning plane F3. B. Contraction of sylvian aqueduct, deformation of the IV ventricle pattern, dislocation of the brain stem to the front. Scanning plane S0. C. Hyperechoic mass with fuzzy contours, deforming the pattern of cerebella hemisphere sulcus. D. Computer tomography of the brain. Voluminous mass in the cerebella projection, dislocating the brain stem to the front and pressing the liquor ducts. Scanning plane S0**



2 недели ребенок лечился в стационаре по поводу омфалита. В 3 месяца ребенок проходил стационарное лечение по поводу гастроэнтерита. При осмотре определялся напряженный и выбухающий большой родничок без очаговой неврологической симптоматики. При проведении НСГ было выявлено гиперэхогенное образование в проекции левой височной доли без признаков кровотока по ЦДК, смещающее срединные структуры вправо по объемному типу, вызывающее компрессию гомолатерального бокового желудочка (рис. 6А, Б, В).

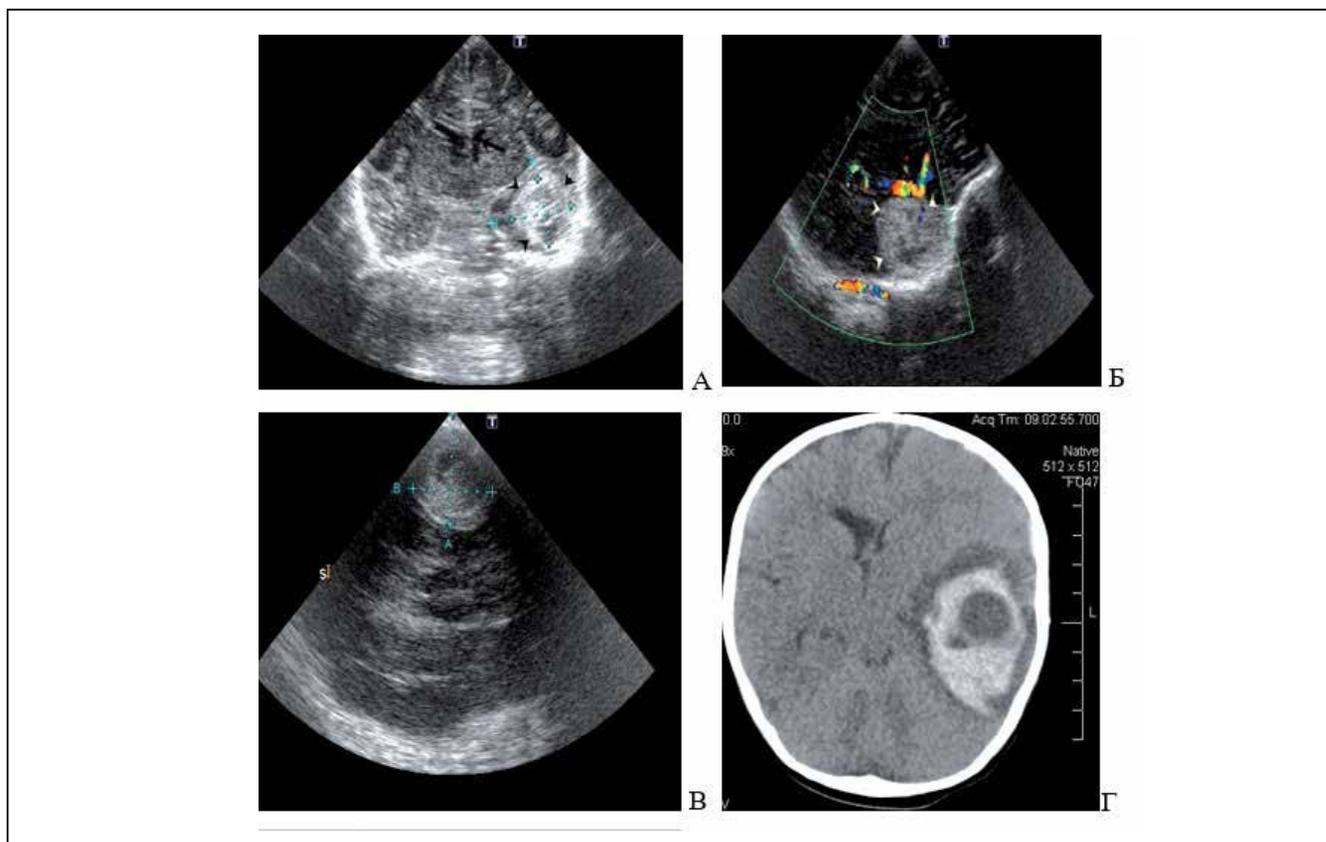
При проведении КТ головного мозга выявлены признаки абсцесса височной доли (рис. 6Г). Ребенок переведен в нейрохирургическое отделение. Своевременное выявление абсцесса головного мозга у детей до 3 лет, по данным А.Н. Рубина и соавт., возможно благодаря скрининговой НСГ [24]. По нашему мнению, ценность НСГ у детей до 3 лет обусловлена и тем, что ультразвуку доступна диагностика всех трех стадий формирования абсцесса, описанных А.В. Горожаниным и соавт. (2013); М.С. Гринберг (2010); W.R. Cheek (1994): стадия энцефалита (до 12 суток), стадия формирования ранней капсулы (12–18 суток) и стадия формирования поздней капсулы (более 18 суток). В нашем

случае удалось зафиксировать 2 стадию формирования абсцесса.

Клинический пример 4. Больная Г., 10 лет, поступила на 2 сутки болезни с жалобами на острую головную боль, боль в шее, вялость, рвоту, тоническое напряжение конечностей, фебрильную лихорадку с подозрением на менингоэнцефалит. Из анамнеза заболевания известно, что за 4 дня до начала заболевания отмечалась падение с высоты роста, ушиб головы, головная боль, однократная рвота с нормализацией самочувствия на следующий день. При поступлении состояние было тяжелое, сознание на уровне сопора, фебрильная лихорадка. В неврологическом статусе отмечались положительные менингеальные симптомы, очаговой неврологической симптоматики выявлено не было.

При проведении НСГ через височное ультразвуковое окно (рис. 7А, Б) был выявлен необычный рисунок боковых желудочков: гиперэхогенное содержимое, заполняющее весь видимый просвет тел и височных рогов боковых желудочков. С диагнозом «внутрижелудочковое кровоизлияние» ребенок был переведен в нейрохирургическое отделение. Проведение НСГ у детей старше 2 лет, что было сделано в описанном клиническом случае, после

**Рисунок 6. Пациент Г., 4 месяца. Абсцесс левой височной доли. А. Плоскость сканирования F2. Б. Плоскость сканирования S3. В. Плоскость сканирования Th0. Г. КТ головного мозга**  
**Figure 6. Patient G., 4 months. Abscess of the left temporal pole. A. Scanning plane F2. B. Scanning plane S3. C. Scanning plane Th0. D. Computer tomography of the brain**



закрытия большого родничка крайне затруднительно из-за непроницаемости костей черепа для ультразвука. Но ультразвуковые височные окна, представляющие собой чешую височной кости и чешуйчатый шов между височной и теменной костями, проницаемы для ультразвука в любом возрасте, в том числе и взрослом. Поэтому использование НСГ при подозрении на внутричерепные гематомы [25] оправдано и целесообразно.

Клинический пример 5. Больной А., 3 месяца, поступил с клиникой острого гастроэнтерита. Наблюдался неврологом с гидроцефалией, задержкой психомоторного развития. Прибыл в Санкт-Петербург из Закавказской республики. При проведении НСГ при поступлении выявлена хроническая двухсторонняя гематома (рис. 8). Расширенные САП свидетельствовали о прогрессирующем течении врожденной гидроцефалии, которая, вероятнее всего, и могла быть причиной субдуральных гематом вследствие разрыва мостовых вен [1].

Измененные арахноидальная и менингеальная оболочки по типу кистозно-слипчивых изменений свидетельствовали о возможном перенесенном менингите, ВУИ. Выявленные изменения подтверждают мнение о неспецифичности клинических проявлений церебральной патологии у детей раннего возраста. Описанный клинический случай демонстрирует широкую палитру церебральных нарушений, которые имели разную природу, произошли с ребенком в разное время. Своевременное выявление по НСГ патологических изменений (УЗ признаки менингита, энцефалита) могло повлиять на правильность выбора терапевтической тактики. А

ультразвуковой мониторинг структурного дефицита (кистозно-слипчивые изменения оболочек, нарастание атрофии головного мозга) позволил бы предотвратить появление новых состояний (субдуральные гематомы).

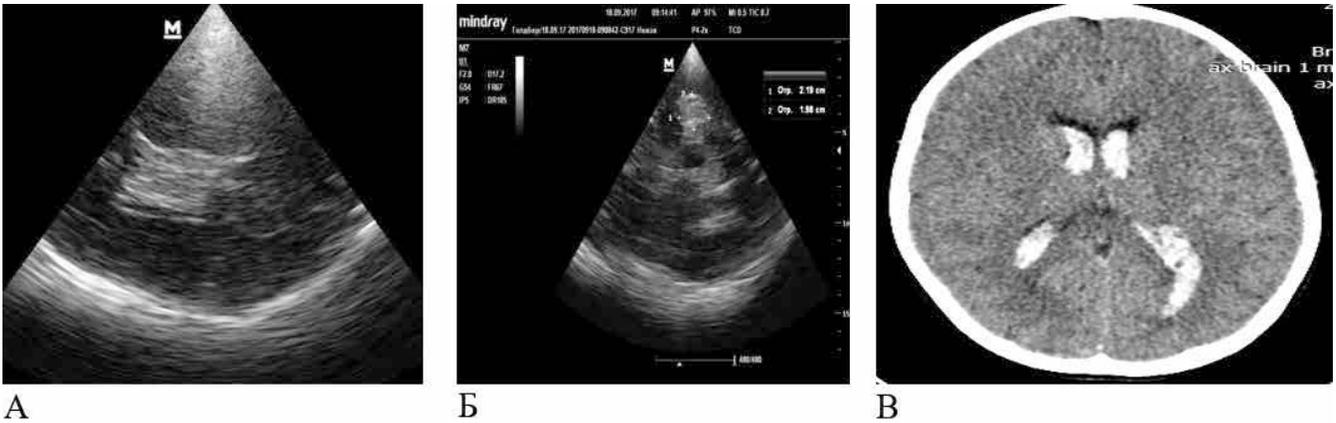
Одним из важнейших вопросов, которые встают перед клиницистом при поступлении детей с подозрением на менингит и энцефалит, является вопрос о безопасности проведения люмбальной пункции, которая является «золотым стандартом» диагностики инфекционных заболеваний нервной системы. В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России всем пациентам, поступающим с подозрением на нейроинфекцию, перед проведением люмбальной пункции обязательно проводится НСГ-скрининг [20, 21], диагностическую и практическую значимость которого подтверждают следующие клинические примеры.

Клинический пример 6. Пациент К., 11 лет, поступил на 2 сутки заболевания с головными болями, фебрильной лихорадкой, рвотами. Прибыл из детского лагеря, где имела место вспышка серозного менингита. При проведении НСГ-скрининга перед люмбальной пункцией в горизонтальной плоскости сканирования через височное ультразвуковое окно выявлено анэхогенное образование в проекции полюса правой височной доли (рис. 9А).

Ввиду отсутствия смещения срединных структур противопоказаний к проведению люмбальной пункции не было. Однако выявленная врожденная патология головного мозга стала показанием для проведения экспертного метода визуализации (КТ) (рис. 9Б), дальнейшего ЭЭГ-мониторинга для исключения эпилептиформной активности, даль-

**Рисунок 7. Пациентка Г., 10 лет. Внутривентрикулярное кровоизлияние. А. Гиперэхогенное содержимое в проекции тел боковых желудочков. Плоскость сканирования Th2. Б. Гиперэхогенное содержимое в проекции височного рога гомолатерального бокового желудочка. Плоскость сканирования Th1. В. КТ головного мозга**

**Figure 7. Patient G., 10 years. Intraventricular hemorrhage. A. Hyperechoic mass in the projection of lateral ventricles bodies. Scanning plane Th2. B. Hyperechoic mass in the projection of temporal horn of the homolateral ventricle. Scanning plane Th1. C. Computer tomography of the brain**



нейшего НСГ-мониторинга для исключения нарастания размеров кисты и повода для наблюдения у невролога с целью профилактики клинической реализации данной врожденной патологии головного мозга.

Клинический пример 7. Пациент И., 1 год 1 месяц, поступил с подозрением на серозный менингит в период эпидемического подъема заболевания с жалобами на головные боли, фебрильную лихорадку, рвоты. При проведении НСГ-скрининга перед люмбальной пункцией была выявлена ультразвуковая картина полушарного объемного образования с компрессией гомолатерального бокового желудочка и смещением срединных структур (рис. 10).

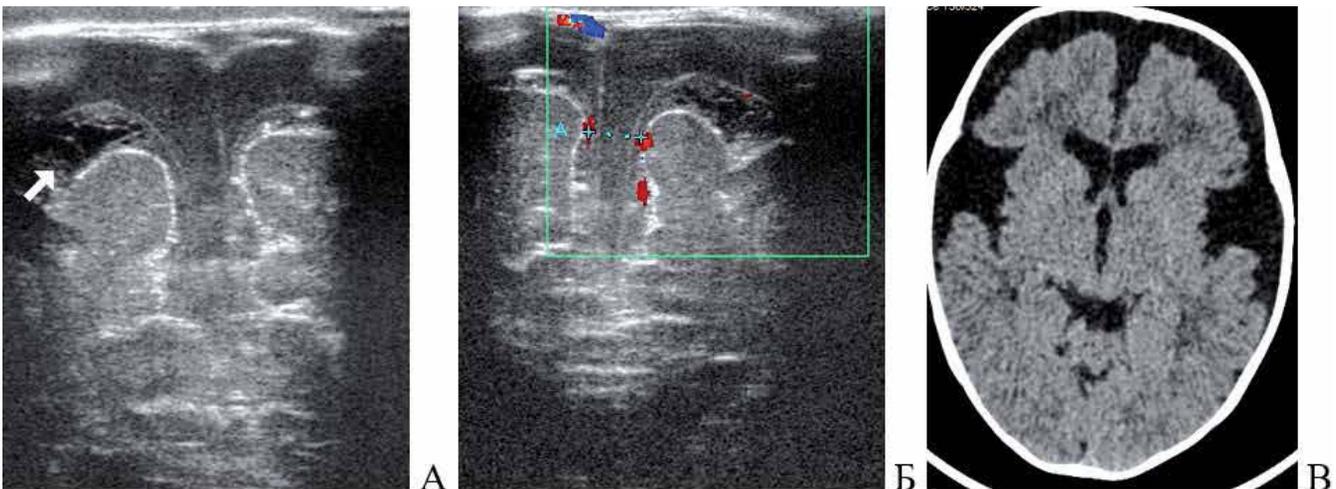
Смещение срединных структур головного мозга является абсолютным противопоказанием к люмбальной пункции, которая в таких случаях может привести к дислокации головного мозга. Выявлен-

ная патология послужила поводом для консультации нейрохирурга и перевода пациента в нейрохирургическое отделение. Знания о возможном клиническом дебюте опухоли головного мозга с общепаразитарного синдрома и синдрома внутричерепной гипертензии без очаговой неврологической симптоматики должны заставлять клинициста инфекционного стационара сохранять онкологическую настороженность, проводить скрининговую НСГ при поступлении ребенка и перед проведением люмбальной диагностической пункции.

Клинический пример 8. Больная Д., 12 лет, поступила с жалобами на головные боли, рвоту, вялость, сонливость без подъема температуры тела с подозрением на гнойный менингит. Из анамнеза заболевания известно, что был факт падения с велосипеда. При проведении НСГ через височное ультразвуковое окно перед люмбальной пункцией

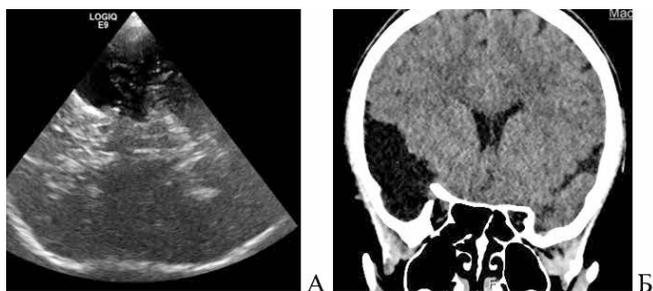
**Рисунок 8. Мальчик А., 3 месяца. Двухсторонняя хроническая субдуральная гематома в лобно-теменно-височной области. Сообщающаяся гидроцефалия. Атрофия височных долей. Кистозно-слипчивые изменения в САП (стрелка). А. Плоскость сканирования F3, В-режим + режим ЦДК. В. Плоскость сканирования F3, В-режим + режим ЦДК. В. КТ головного мозга**

**Figure 8. Boy A., 3 months. Bilateral chronic subdural hematoma in the frontoparietal-temporal zone. Communicating hydrocephalus. Atrophy of temporal lobes. Cystous-adhesive changes in subarachnoidal space (arrow). A. Scanning plane F3, B-regime; B. Scanning plane F3, B-regime + CDI regime. C. Computer tomography of the brain**



**Рисунок 9. Мальчик К., 11 лет. Врожденная субарахноидальная киста в проекции полюса правой височной доли. А. НСГ, плоскость сканирования Th2. Б. КТ головного мозга**

**Figure 9. Boy K., 11 years. Congenital subarachnoidal cyst in the projection of the pole of the right temporal lobe. A. Neurosonography, scanning plane Th2. B. Computer tomography of the brain**



было выявлено гиперэхогенное овальной формы образование в проекции левой теменной доли без признаков смещения срединных структур (рис. 11).

С диагнозом «закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ). Ушиб головного мозга тяжелой степени. Внутримозговая гематома» ребенок был переведен в профильный стационар для получения нейрохирургического лечения. Выявление паренхиматозной гематомы у ребенка с закрытыми швами и родничками в описанном случае подтверждает высокую диагностическую значимость и практическую целесообразность проведения скрининговой НСГ у пациентов с общемозговым синдромом как на этапе амбулаторного звена, так и при поступлении в стационар.

Таким образом, своевременное выявление при НСГ-скрининге нейрохирургической патологии, протекающей под «маской» нейроинфекции, позволяет провести адекватную коррекцию тактики медицинской помощи, тем самым повысить эффективность лечения.

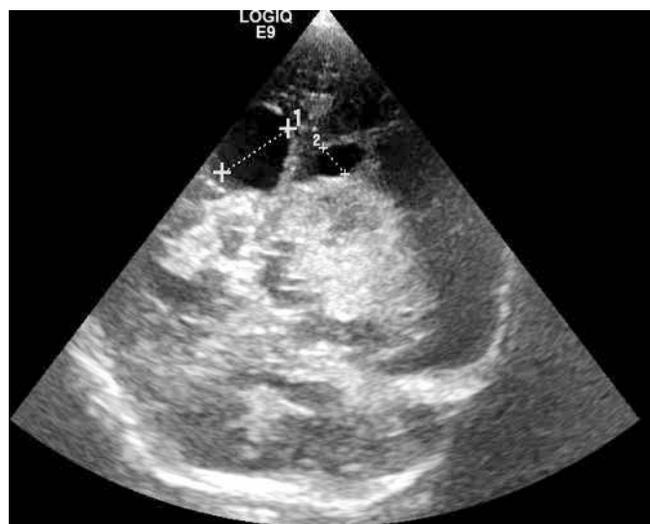
Помимо этого, важной задачей НСГ-скрининга, по опыту авторов, является выявление и НСГ-мониторинг осложнений инфекционного поражения ЦНС, что является также значимым для коррекции терапии острого периода и дальнейшего диспансерного наблюдения [15–20, 22]. К примеру, наиболее частым осложнением гнойного менингита (до 40%) [26] является формирование субдурального выпота, особенно у детей раннего возраста (рис. 12). Несвоевременная его диагностика может даже привести к летальному исходу. В этой ситуации НСГ-диагностика является также диагностически значимой, что подтверждает представленное ниже наблюдение.

Клинический пример 9. Больной П., 9 месяцев, поступил на 4 сутки болезни с фебрильной лихорадкой, нарушением сознания на уровне оглушения, левосторонним пирамидным гемисиндромом, положительными менингеальными знаками. По результатам лабораторного обследования поставлен диагноз: гнойный менингит гемофильной этиологии, тяжелое течение. При проведении чрезродничковой НСГ выявлены утолщенные борозды (рис. 12А). При НСГ-мониторинге имело место нарастание размеров скопления (рис. 12Б, В), что послужило поводом для консультации нейрохирурга.

После проведения пункции и удаления содержимого выпота в условиях ОРИТ клиники дальнейший

**Рисунок 10. Мальчик И., 1 год 1 месяц. Полушарное объемное образование с компрессией гомолатерального бокового желудочка и смещением срединных структур. Плоскость сканирования F2–3**

**Figure 10. Boy I., 1 year 1 month. Hemisphere voluminous mass with compression of the homolateral ventricle and dislocation of midline structures. Scanning plane F2–3**

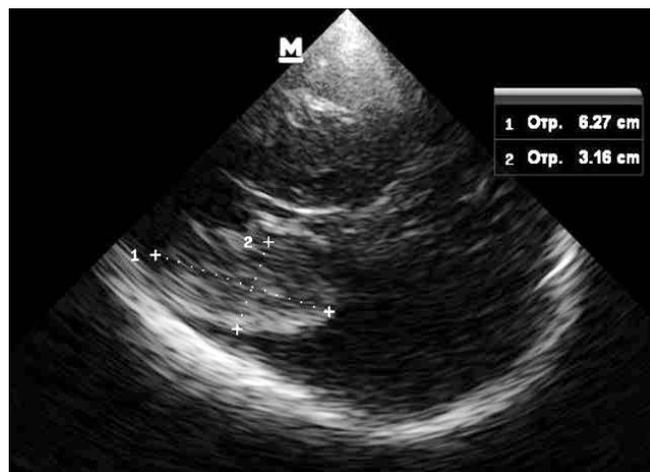


НСГ-мониторинг позволил отследить медленный регресс внутривентрикулярных изменений до нормализации ультразвуковой картины в течение 3-х месяцев. Экспертная нейровизуализация не потребовалась. Описанный случай демонстрирует высокую чувствительность метода НСГ в диагностике субдурального выпота у детей с открытым большим родничком. Безопасность ультразвука при осуществлении мониторинга позволяет в ряде случаев избежать лучевую нагрузку, которую несет компьютерная томография.

В результате анализа данных НСГ-мониторинга были выявлены сроки формирования различных осложнений нейроинфекций и сроки «ультразвукового выздоровления», что наиболее важно для опре-

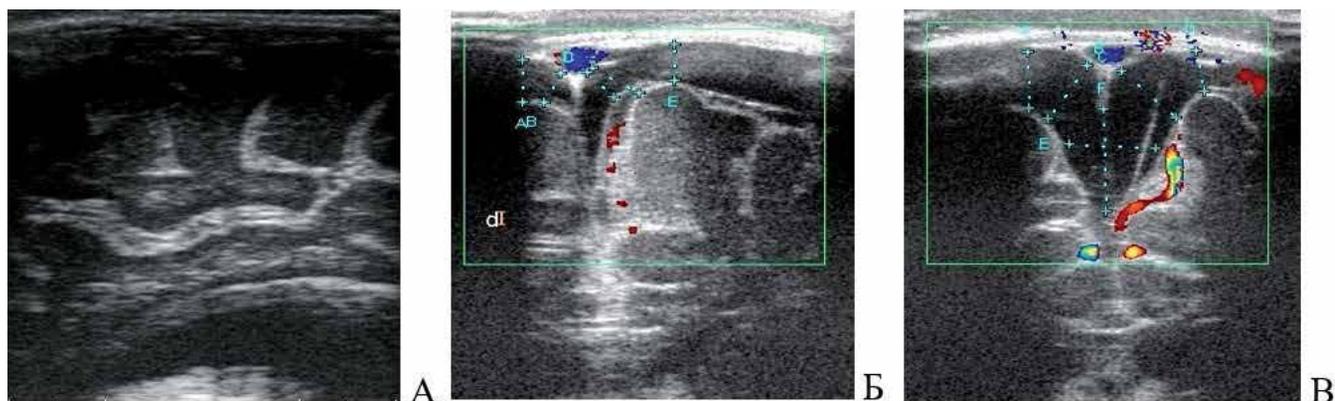
**Рисунок 11. Девочка Д., 12 лет. Внутримозговая гематома лобной доли. Плоскость сканирования Th2**

**Figure 11. Girl D., 12 years. Intracranial hematoma of the frontal lobe. Scanning plane Th2**



**Рисунок 12.** НСГ пациента П., 9 месяцев. Гнойный менингит, осложненный субдуральным выпотом. А. 1-е сутки НСГ-мониторинга. Утолщение оболочек мозга. Плоскость сканирования S0–1. Б. 4-е сутки НСГ-мониторинга. Односторонний субдуральный выпот в лобно-теменной области. Плоскость сканирования F3, B-режим + режим ЦДК. В. 6-е сутки НСГ-мониторинга. Двусторонний субдуральный выпот в лобно-теменной области. Плоскость сканирования F3, B-режим + режим ЦДК

**Figure 12.** Neurosonography of patient P., 9 months. Purulent meningitis complicated by subdural effusion. A. 1st day of neurosonographic monitoring. Thickening of brain membranes. Scanning plane S0–1. B. 4th day of neurosonographic monitoring. Unilateral subdural effusion in the frontoparietal zone. Scanning plane F3, B- regime + CDI regime. C. 4th day of neurosonographic monitoring. Bilateral subdural effusion in the frontoparietal zone. Scanning plane F3, B- regime + CDI regime



деления в амбулаторно-поликлинических условиях тактики и длительности диспансерного наблюдения детей, реконвалесцентов нейроинфекций (табл. 2).

Так, анализ показал, что субдуральный выпот формируется преимущественно на второй неделе заболевания и может сохраняться в течение 7 месяцев диспансерного наблюдения реконвалесцентов. Такое грозное осложнение, как окклюзионная гидроцефалия, формируется в течение 2 недель. Ультразвуковые признаки эпендиматита выявляются на первой неделе заболевания и сохраняются в течение 3-х недель (рис. 13А).

Одним из вариантов осложненного течения гнойного менингита у детей является формирование в 26,6% случаев кистозно-слипчивых изменений мягкой и арахноидальной оболочек мозга (рис. 13Б). По данным НСГ, в этих случаях были выявлены утолщенные неоднородные борозды, в просвете которых визуализируются расширенные сосуды. САП имеет вид «пчелиных сот»: пространство неравномерно заполнено полостями округлой и овальной формы с анэхогенным содержимым, размером 5 мм, 4 мм, 7 мм. По данным ультразвукового мониторинга, ультразвуковые признаки кистозно-слипчивых изменений сохранялись до 5 месяцев наблюдения.

Все вышеописанное свидетельствует о том, что НСГ-мониторинг у детей с инфекционным пора-

жением ЦНС позволяет своевременно выявить осложненное течение, скорректировать тактику лечения в острый период, тем самым улучшая исход заболевания, а знание сроков «ультразвукового выздоровления» позволяет определить продолжительность амбулаторного наблюдения реконвалесцентов менингита или энцефалита.

В ходе данной работы также проведен анализ результатов спинальной ультразвукографии у 113 пациентов. Показаниями к применению СУ были любые проявления, позволяющие предположить наличие структурных изменений позвоночника и спинного мозга у детей. Проведение СУ не требовало специальной подготовки. В условиях амбулаторной практики показанием для проведения СУ были: последствия родовой травмы позвоночника, кривошея, синдром двигательных нарушений, асимметрия развития навыков у детей раннего возраста, задержка моторного развития, ДЦП, деформация стоп, цервикалгия, травма позвоночника, состояние после операции по поводу менингомиелоцеле. Показанием для проведения СУ в инфекционном стационаре были синдром двигательных нарушений, острый вялый парез, ДЦП, полиневропатия, миелит, травма позвоночника. Классификация ультразвуковых признаков изменения изображения при патологии позвоночника и спинного мозга у детей

**Таблица.2. Ультразвуковой мониторинг осложненного течения нейроинфекции (менингит, энцефалит) у детей (n = 40)**

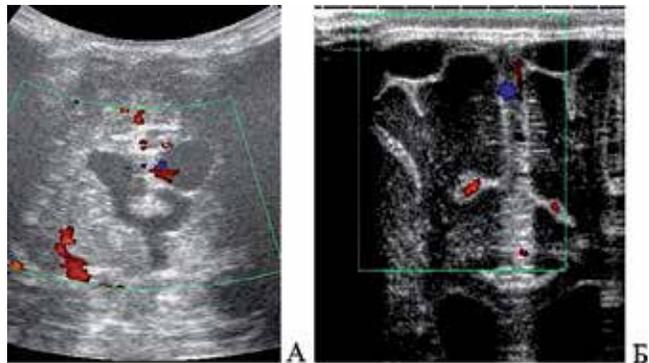
**Table 2. Ultrasound monitoring of the complicated course of neuroinfection (meningitis, encephalitis) in children (n = 40)**

| Ультразвуковой признак                         | Сроки формирования осложнения (дни) | Длительность сохранения признака (дни) |
|--|-------------------------------------|--|
| Субдуральный выпот (n = 22)                    | 9,7 + 1,2                           | 89,5 + 24,3 (12–210)                   |
| Эпендиматит (n = 6)                            | 3 + 0,75                            | 18,6 + 0,9                             |
| Кистозно-слипчивые изменения оболочек (n = 10) | 12 + 2,2                            | 95,3 + 18,4 (30–152)                   |
| Окклюзионная гидроцефалия (n = 2)              | 15,6 + 1,1                          | 5,3 + 0,7                              |



**Рисунок 13. А. Эпендиматит. Б. Кистозно-слипчивые изменения в оболочках головного мозга. Чрезродниковая НСГ, плоскость сканирования F3**

**Figure 13. A. Ependymitis. B. Cystic-adhesive changes in brain membranes. Trans-fontanel neurosonography, scanning plane F3**



хорошо описана [5–7, 27]. Благодаря практически перпендикулярному положению остистых отростков относительно позвоночного канала ультразвук беспрепятственно проникает в позвоночный канал. У детей старшего возраста информативность метода снижается ввиду расположения остистых отростков под углом к телам позвонков и ограничения визуализации межостистого пространства. Однако благодаря использованию датчиков с высокой разрешающей способностью на ультразвуковых сканерах экспертного класса авторы имели возможность заподозрить врожденные особенности строения позвоночника и спинного мозга, объемные образования и последствия травмы [13, 28].

На рис. 14 представлены результаты СУ, проведенной в амбулаторных и стационарных условиях у 113 пациентов в возрасте 1 месяц — 14 лет.

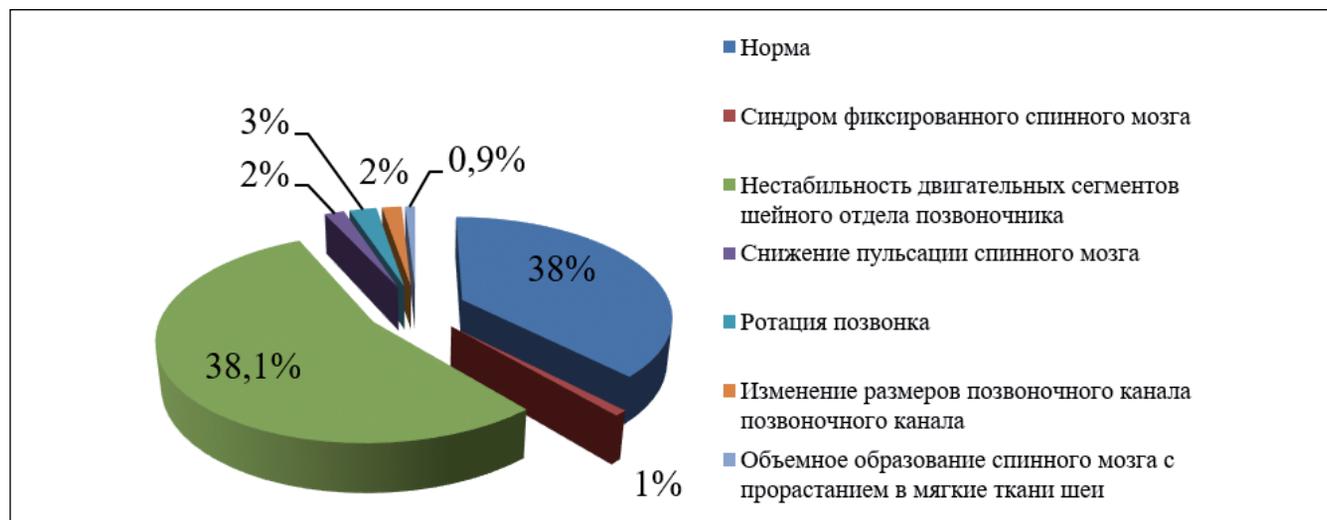
Благодаря проведенному исследованию, установлено, что отсутствие патологических изменений со стороны спинного мозга и позвоночника имело место в 38% случаев, а в 38,1% наблюдений диагностированы ультразвуковые признаки нестабильности двигательных сегментов шейного отде-

ла позвоночника, что соответствует литературным данным [5] и клинически проявляется синдромом двигательных нарушений. Синдром фиксированного спинного мозга, клинический дебют которого может быть как в возрасте до 1 года, так и старше, был обнаружен в 0,9% случаев. Наибольший интерес представляет выявление врожденной патологии спинного мозга и позвонков. В подтверждение вышесказанному об информативности и целесообразности проведения СУ в раннем возрасте, когда благодаря физиологическим особенностям строения позвонков визуализация позвоночного канала, его содержимого, связочно-мышечного аппарата наиболее доступна, свидетельствует нижеописанное наблюдение.

Клинический пример 10. Пациент Н., 5 лет, поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с целью проведения реабилитационного лечения по поводу жалоб на задержку моторного развития: голову не держит, не сидит, не стоит, зрение снижено, энурез, энкопрез, эмоционально лабильный, речи нет. Диагноз при поступлении: детский церебральный паралич (ДЦП). Спастический тетрапарез. Псевдобульбарная дизартрия. Множественные контрактуры в конечностях. Отставание в психоречевом и моторном развитии. Перинатальный анамнез отягощен (ребенок от 5 беременности на фоне гестоза (1 — выкидыш, 2 — здоровый ребенок, 3 и 4 — медицинский аборт); роды на 35–36 неделе, вес 2450 гр., оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. После родов переведен на отделение патологии новорожденных одного из стационаров Санкт-Петербурга с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС. Желтуха новорожденных (билирубин 400 мкмоль/л). Наблюдался неврологом поликлиники в диспансерные сроки. При осмотре невролога в 5 месяцев — патологии нервной системы не выявлено, в заключении — психомоторное развитие соответствовало возрасту. Однако в возрасте 6 месяцев без провоцирующих факторов перестал набирать в весе, стал терять навыки: перестал держать голову, появилось ограничение движений в конечностях, появился асимметричный шейно-тонический рефлекс (АШТР), стал запрокидывать голову, наблюдалось нарастание мышечного тонуса в сгибателях конеч-

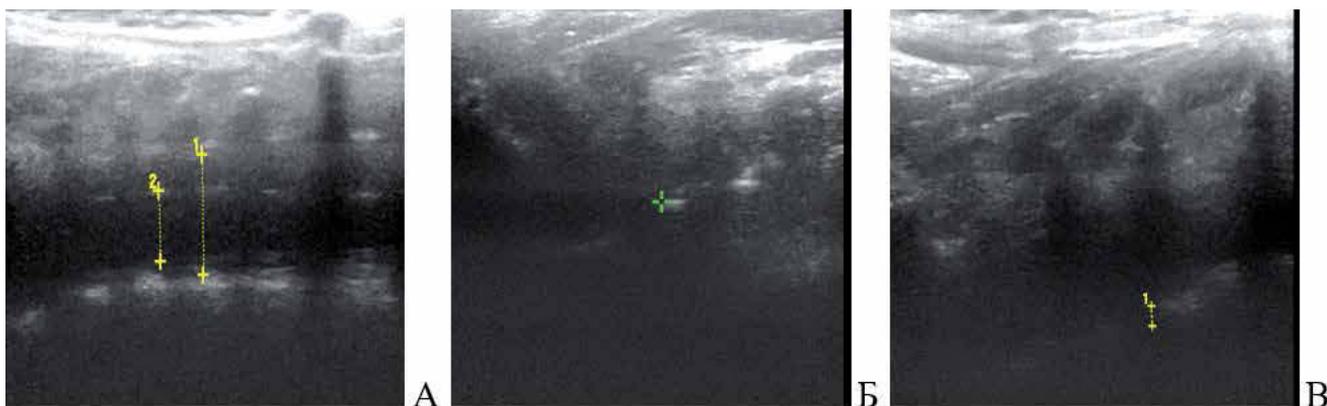
**Рисунок 14. Спинальная патология, выявленная при спинальной ультрасонографии, проведенной в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за период 2012–2018 гг.**

**Figure 14. Spinal pathologies revealed by spinal ultrasonography at Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases in 2012–2018**



**Рисунок 15. Пациент Н., 5 лет. СУ, продольная плоскость сканирования. А. Ультразвуковая картина шейного отдела позвоночника в норме. 1 — измерение размера позвоночного канала на уровне С5; 2 — измерение размера спинного мозга на уровне С4. Б. Деформация рисунка содержимого позвоночного канала и спинного мозга, сужение позвоночного канала и уменьшение субарахноидальных пространств. В. Тот же пациент. Лестничная деформация позвонков С2, С3**

**Figure 15. Spinal ultrasonography of patient N., 5 years, longitudinal scanning plane. A. Normal ultrasound image of cervical spine. 1 — measuring the vertebral canal at C5 level; 2 — measuring the spine cord at C4 level. B. Deformation of the vertebral canal and the spine cord content pattern, contraction of the vertebral canal and reduction of subarachnoidal spaces. C. The same patient. Scalene deformation of C2, C3 vertebrae**



ностей. При осмотре в 9 месяцев неврологом был выставлен диагноз: ДЦП. В дальнейшем пациент получал плановые курсы реабилитационного, в том числе санаторно-курортного, лечения без значимой положительной динамики. В 5 лет мама отмечала диффузное снижение мышечного тонуса, перестал удерживать голову. Через 2–3 месяца после этого на фоне реабилитации в санатории развились приступы апноэ во время бодрствования и сна, которые были расценены как эпилептические приступы. При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в неврологическом статусе обращало на себя внимание то, что ребенок не мог удерживать голову. Имели место

рефлексы новорожденных, АШТР, сосательный, поисковый. Руками не пользовался, руки в положении сгибания, не сидел, опоры не было, во время шаговых движений отмечался перекрест на уровне средней трети ног, спина круглая, разведение в тазобедренных суставах было ограничено. Трудности при удерживании голову ребенком послужили поводом для СУ.

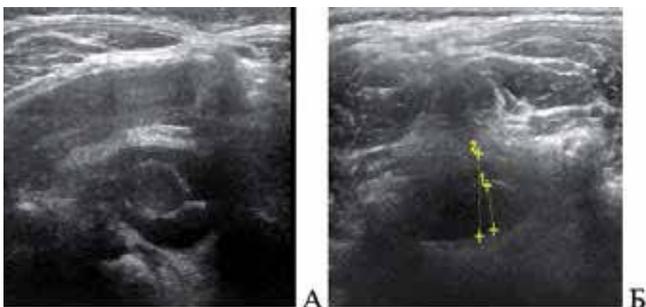
В результате проведения СУ (рис. 15, 16) было выявлено снижение пульсации спинного мозга, деформация рисунка содержимого позвоночного канала и спинного мозга, сужение позвоночного канала и уменьшение субарахноидального пространства, симптом «негативного» С2-позвонка, лестничной деформации С2, С3.

Выявленная при ультразвуковом исследовании необычность рисунка спинного мозга, субарахноидального пространства позвоночника послужили поводом для проведения экспертных методов нейровизуализации. При проведении КТ шейного отдела позвоночника была описана КТ-картина аномалии позвонков: нарушение ассимиляции верхушки и тела зуба с выраженной структурной перестройкой костной ткани; массивных фиброзных изменений на уровне ростковой зоны зубовидного отростка и формированием относительного центрального стеноза позвоночного канала на этом уровне, расширением сустава Крювелье. При проведении под общей анестезией МРТ шейного отдела позвоночника выявлены: асимметрия стояния зубовидного отростка, расширение сустава Крювелье (аномалия кранио-verteбральной области?), мягкотканый стеноз позвоночного канала на уровне С1С2 с признаками миелопатии (рис. 17).

Выявленные изменения на КТ и МРТ послужили поводом для госпитализации в нейрохирургическое отделение с целью решения вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства. В результате было проведена задняя инструментальная фиксация С1С2, задний костно-пластический спондилодез аутокостью, непрямая декомпрессия спинного мозга. Диагноз при выписке: врожденный порок развития шейного отдела позвоночника:

**Рисунок 16. Пациент К., 5 лет. СУ, поперечная плоскость сканирования. А. Ультразвуковая картина шейного отдела позвоночника в норме. Б. Деформация рисунка спинного мозга и позвонков, сужение позвоночного канала и уменьшение субарахноидальных пространств. 1 — измерение размера спинного мозга на уровне С1С2; 2 — измерение размера позвоночного канала на уровне С1С2**

**Figure 16. Spinal ultrasonography of patient K., 5 years, transverse scanning plane. A. Normal ultrasound image of cervical spine. B. Deformation of the spine cord and the vertebrae pattern, contraction of the vertebral canal and reduction of subarachnoidal spaces. 1 — measuring the spine cord at C1C2 level; 2 — measuring the spine cord at C1C2 level**



сирингомиелическая киста кранио-verteбральной области с явлением перифокального отека. Гипоплазия С2. Спастический тетрапарез. Задержка психо-речевого развития. Осложнение: вторичная атланта-аксиальная нестабильность. Сопутствующий: ларингомалация. В неврологическом статусе при повторном поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на реабилитационное лечение в динамике появились движения пальцами, захват предмета кистями. Стал стоять с поддержкой. Голову не держит, но по просьбе поднимает. Значимо увеличился объем двигательной активности. Голову держит неустойчиво, сидит посаженный неустойчиво, не стоит, опора на передний отдел стоп хуже справа, делает шаговые движения. Сохраняется перекрест на уровне средней трети, спина круглая, разведение в тазобедренных суставах ограничено. Появились движения в руках. Пытается переворачиваться.

Представленное наблюдение демонстрирует высокую диагностическую значимость спинальной ультрасонографии у детей в качестве скрининговой диагностики патологии спинного мозга и позвоночника у детей раннего возраста, подтверждает необходимость проведения СУ как можно в более раннем возрасте. Описанный случай свидетельствует о том, что своевременное выявление врожденных аномалий позвонков может значимо повлиять на терапию неврологических нарушений, повысить эффективность реабилитационных мероприятий и улучшить прогноз заболевания.

### Выводы

В настоящее время имеет место непрерывное совершенствование технологий экспертной нейровизуализации, использование режимов диффузно-взвешенной, перфузионно-магнитной, спектроскопической, функциональной томографии, МР-морфометрии и др. Однако наиболее безопасным и неинвазивным, широко доступным, не требующим специальной подготовки пациентов любого детского возраста, обладающим возможностью многократного повторения остается ультразвуковая диагностика. Представленные авторами литературные данные, опыт и клинические примеры свидетельствуют о том, что использование современных ультразвуковых аппаратов в педиатрии позволяет выявлять патологию ЦНС на стадии доклинического течения, что определяет как дальнейшую тактику лечения, так и прогноз заболевания. Совершенствование ультразвуковых технологий свидетельствует о том, что возможности ультразвука в педиатрии еще до конца не определены.

Таким образом, проведение НСГ-скрининга и обязательного СУ-скрининга в условиях профилактической медицины, амбулаторного и стационарного обследования — это наиболее перспективный путь предупреждения тяжелых форм поражения ЦНС разной этиологии в детском возрасте. Представленные случаи демонстрируют целесообразность включения НСГ в программу скринингового обследования при выписке новорожденных детей из родильного дома, в 1 месяц, 3 месяца, 1 год, далее по показаниям, а СУ должна проводиться детям в возрасте 1 месяца, далее по показаниям. Обязательным должно быть проведение НСГ при фактах травмы в анамнезе, появлении общемозговой или очаговой неврологической симптоматики.

При поступлении в инфекционный стационар НСГ-скрининг должен быть проведен всем детям с общемозговым синдромом, а также с

**Рисунок 17. МРТ шейного отдела позвоночника пациента К., 5 лет. T1-взвешенное изображение. Асимметрия стояния зубоидного отростка. Расширение сустава Крювелье (аномалия кранио-verteбральной области?) Мягкотканый стеноз позвоночного канала на уровне С1С2 с признаками миелопатии**

**Figure 17. MRT of the cervical spine of patient K., 5 years. T1-weighted image. Asymmetry of the dens standing. Dilatation of Cruveilhier joint (abnormality of the cranial-vertebral zone?). Soft-tissue stenosis of the spinal canal at C1C2 level with signs of myelopathy**



очаговой неврологической симптоматикой. При наличии клинических признаков патологии позвоночника и спинного мозга диагностическую тактику следует выстраивать следующим образом: она должна быть как можно ранней (первые месяцы жизни); построена на принципах минимальной инвазивности — проведение ультразвукового скрининга с определением последовательности дальнейших диагностических мероприятий. НСГ-мониторинг позволяет своевременно выявлять формирование осложненного течения нейроинфекций (менингит, энцефалит) у детей на разных сроках заболевания, что является основанием для определения своевременной целесообразной тактики обследования и лечения, а также наряду с клиническим выздоровлением позволяет определять ультразвуковые критерии «выздоровления», влияющие на сроки диспансеризации и индивидуальную тактику клинического наблюдения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы): ультрасонографический атлас. — СПб.: Изд-во Петровской и К', 1997. — 160 с.
2. Ватолин К.В., Быкова Ю.К., Пыков М.И., Милованова О.А. Детская ультразвуковая диагностика: учебник. Неврология. Сосуды головы и шеи / под ред. М.И. Пыкова. — 368 с.
3. Зубарева Е.А., Зубарев А.Р., Патрушева Е.Н. Нейросонография: итоги и перспективы развития // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — № 2. — С. 99.



4. Ольхова Е.Б., Дубасова Н.М. Преимущества полипозиционной нейросонографии в диагностике оболочечных кровоизлияний у детей раннего возраста // Радиология. Практика. — 2015. — № 5 (53). — С. 22–35.
5. Марченко И.А. Комплексная спинальная нейросонография (методика и клиническое значение): автореф. дисс.... канд. мед. наук. — СПб., 2006.
6. Кузнецова Л.В. Возможности спинальной ультрасонографии в диагностике заболеваний позвоночника и спинного мозга у детей: научное электронное издание // Министерство образования и науки РФ, ФГБОУ высш. образования ПетрГУ. — Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2016. — 112 с.
7. Lowe L.H. Sonography of the Neonatal Spine: Part 2, Spinal Disorder / L.H. Lowe, A.J. Johaneck, Ch.W. Moore // AJR. — 2007, March. — Vol. 188 (3). — URL: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.05.2160>
8. Хромова С.В. Состояние центральной нервной системы и церебральная гемодинамика у доношенных детей первых двух лет жизни, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2004. — 25 с.
9. Bayram E., Bayram M., Topcu Y. et al. Long term neurodevelopmental outcome of preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage // J of Clinical and Experimental Investig. — 2012. — Vol. 3 (3).
10. Tsai A.J. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage / A. J. Tsai, R. E. Lasky, S. D. John // J. Perinatol. — 2014, Feb. — Vol. 20.
11. Makhoul I.R., Eisenstein I., Sujov P., Soudack M., Smolkin T., Tamir A., Epelman M. Neonatal lenticulostriate vasculopathy: further characterization // Arch Dis Child Fetal Neonatal. — 2003. — Vol. 88. — P. F410–F414.
12. Qu Z, et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Analysis of misdiagnosis causes of suprasellar arachnoid cysts. 2020. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.../32164116/?i=4&from=arachnoid%20cysts%20children%20ultrasound#ft>
13. Протоколы неонатальной медицинской помощи на этапе родильного дома: учебное пособие / под ред. Ф.П. Романюка, А.С. Иова. — СПб.: Астерион, 2018. — 88 с.
14. Злотникова Т.В. Алгоритмы клиничко-нейросонографической диагностики и лечение бактериальных гнойных менингитов у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук. — СПб., 2002.
15. Volpe J.J. Bacterial and fungal intracranial infections // In: Neurology of the newborn. Ed. by Volpe J.J. Saunders. Philadelphia. — 2001. — P. 774–810.
16. Yikilmaz A., Taylor G. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants // Pediatric Radiology. 2008. V. 38. P. 129–37.
17. Васильева Ю.П., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. УЗИ-диагностика бактериальных гнойных менингитов. В кн.: Нейроинфекции у детей / под ред. засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. — СПб.: «Тактик-Студио», 2015. — С. 282–297.
18. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П. Клинико-ультразвуковая диагностика интракраниальных осложнений при бактериальных гнойных менингитах у детей раннего возраста. В кн.: II Международный форум «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт» (материалы) / под. ред. засл. деят. науки РФ, акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2012. — С. 5–22.
19. Васильева Ю.П., Остапенко Б.В. Ультразвуковая диагностика гнойных менингитов и осложнений у детей / Скрипченко Н.В. Гнойные менингиты у детей: руководство для врачей. — СПб.: СИ-НЭЛ, 2017. — С. 254.
20. Васильева Ю.П., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Ультразвуковое исследование в диагностике и мониторинге поражения оболочек мозга при нейроинфекциях у детей (менингит, менингоэнцефалит) // НПЖ «Медицина экстремальных ситуаций». — 2017. — №1 (59). — С. 39–46.
21. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Войтенков В.Б., Карев В.Е., Алексеева Л.А., Васильева Ю.П., Клишкин А.В. Инновации в ведении нейроинфекций у детей // НПЖ «Детские инфекции». — 2017. — № 3. — С. 5–9.
22. Васильева Ю.П. Ультразвуковая диагностика головного мозга и сердца. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей / под ред. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — С. 114–121.
23. Никифоров Б.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга: краткое руководство. — СПб.: Издательский Дом ПИТЕР, 2003. — 313 с. ISBN: 978-5-94723-250-9.
24. Рубин А.Н., Щербук Ю.А., Ляпин А.П. Диагностика и дифференцированное лечение абсцессов головного мозга у детей // Вестник СПбГУ. — 2014. — № 11, вып. 4. — С. 153–161.
25. Иова А.С., Крюкова И.А., Иова Д.А. Пансоноскопия при политравме (модернизация «ультрасонографии всего тела» и FAST-протокола): учебное пособие. — СПб., 2013. — 56 с.
26. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клиничко-патгетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — СПб., 2019. — 43 с.
27. Васильева Ю.П., Нурок М.Ю., Черкашина И.В., Станиславская О.В., Савина М.В. Ультразвуковая диагностика аномалии развития шейного отдела позвоночника (клинический случай) // НПЖ «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — 2018. — № 3 (57). — С. 60–67.
28. Никульшина Л.Г. Лучевая диагностика натальных спинальных травм: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — Курск, 2017. — 20 с.

УДК 616-053.32

**Е.В. ВОЛЯНЮК<sup>1,2</sup>, А.М. ЗАКИРОВА<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Городская детская клиническая больница № 1 МЗ РТ, г. Казань<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>3</sup> Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Пограничные состояния в периоде адаптации поздних недоношенных детей

**Контактная информация:****Волянюк Елена Валерьевна** — кандидат медицинских наук, руководитель городского центра катамнеза, доцент кафедры педиатрии и неонатологии**Адрес:** г. Казань, ул. Муштари, 39, **тел.:** +7 (843) 562-52-66, **e-mail:** volanuk@mail.ru

**Цель исследования** — повышение грамотности неонатологов по пограничным состояниям у поздних недоношенных детей в периоде адаптации для своевременного проведения мероприятий по профилактике заболеваний.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 130 детей неонатального периода в ГАУЗ ДГБ № 1 г. Казани, которые были разделены на группы. Основную группу составили 87 поздних недоношенных пациентов, группа сравнения включала 43 доношенных новорожденных.

**Результаты.** У поздних недоношенных среди пограничных состояний регистрируются неонатальные желтухи, почти дважды превышающие таковые у детей, рожденных в срок, неонатальный тремор, нарушение терморегуляции, гипогликемия, кишечные колики.

**Выводы.** Знание пограничных состояний, клинических проявлений у поздних недоношенных новорожденных, тщательный дифференцированный комплексный подход, соблюдение алгоритма наблюдения позволяют проводить адекватную коррекцию их, своевременно исключать формирующиеся патологические сдвиги, которые требуют специального обследования и лечения.

**Ключевые слова:** поздние недоношенные, пограничные состояния.

(Для цитирования: Волянюк Е.В., Закирова А.М. Пограничные состояния в периоде адаптации поздних недоношенных детей. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 97-100)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-97-100

**E.V. VOLIANIYUK<sup>1,2</sup>, A.M. ZAKIROVA<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Municipal Children's Clinical Hospital № 1, Kazan<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan

## Borderline states in the adaptation period of late-term premature infants

**Contact details:****Volianiyuk E.V.** — PhD (medicine), Head of the City Center for Catamnesis, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology**Address:** 39 Mushtari St., Russian Federation, Kazan, **tel.:** +7 (843) 562-52-66, **e-mail:** volanuk@mail.ru

**The purpose** — to promote neonatologists' knowledge of borderline conditions in late-term premature infants during the adaptation period for timely implementation of disease prevention measures.

**Material and methods.** 130 children in neonatal period were observed in Children's Hospital № 1 in Kazan. The main group consisted of 87 late-term premature infants, the comparison group included 43 full-term newborns.

**Results.** In late-term premature infants, borderline states included neonatal jaundice at almost twice higher rate than in full-term children; other states included neonatal tremor, impaired thermoregulation, hypoglycemia, and intestinal colic.

**Conclusion.** Knowledge of borderline states and their clinical manifestations in late-term premature infants, a thorough differentiated integrated approach, and adherence to their observation algorithm allow for their adequate correction and timely exclusion of the emerging pathological changes that require special examination and treatment.

**Key words:** late-term premature infants, borderline conditions.



(For citation: Volianyuk E.V., Zakirova A.M. Borderline states in the adaptation period of late-term premature infants. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 97-100)

Количество преждевременных родов в последние годы неуклонно возрастает [1]. В 2006 г. Национальный институт здоровья детей и развития человека (National Institutes of Child Health and Human Development) в рамках семинара «Оптимизация ухода и результатов для поздних недоношенных детей» (Optimizing care and outcome for late preterm infants) рекомендовал применять термин «поздний недоношенный» (late preterm) для детей, рожденных на сроке от 34 0/7 до 36 6/7 недель [1, 2]. Количество поздних недоношенных детей, по данным мировой литературы, составляет 70–80% от числа всех преждевременно рожденных младенцев [3]. Рост числа поздних недоношенных связан с рядом факторов: отягощенный акушерский анамнез, осложнение течения беременности, в частности угроза прерывания беременности на ранних сроках, урогенитальные инфекции, преэклампсия, многоплодная беременность, преждевременное излитие околоплодных вод [4]. Течение периода адаптации этих детей имеет ряд особенностей, связанных со снижением компенсаторных возможностей и более высоким риском заболеваемости и смертности по сравнению с таковым у доношенных. Термин «поздний недоношенный» подчеркивает морфофункциональную незрелость таких детей по сравнению с рожденными в срок.

В настоящее время отмечается активное развитие медицинской науки, разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение новые диагностические технологии, используются новые эффективные лекарственные препараты, в результате это способствует своевременному распознаванию заболеваний у детей и оптимизации их прогноза. В последние десятилетия в педиатрии актуализировалось понятие «функциональные состояния», а также внедрен термин «пограничные состояния» [5]. Функциональные состояния в периоде новорожденности можно рассматривать как особенности, связанные с адаптацией органов и систем к внеутробной жизни или, иными словами, обусловленные переходом от внутриутробного периода к внеутробному. Сам термин, принятый в медицине, «пограничные состояния» указывает на то, что описанные изменения, происходящие с ребенком, не являются патологией, требующей специального лечения, а лишь специфическим ответом организма ребенка на роды и непосредственно на «расставание с матерью». К пограничным состояниям относятся физиологическая желтуха, неонатальный тремор, нарушение терморегуляции, гипогликемия.

**Цель исследования** — оценить характер пограничных состояний у поздних недоношенных детей в периоде адаптации для своевременного проведения мероприятий по профилактике заболеваний.

#### Материал и методы

Под наблюдением находилось 130 детей неонатального периода, которые были разделены на группы. Основную группу составили 87 поздних недоношенных пациентов, группа сравнения включала 43 доношенных новорожденных.

#### Результаты

Пограничные состояния в периоде адаптации нередко могут перейти в заболевание, поэтому педиатрам требуется знание анатомо-физиологических особенностей недоношенных новорожденных для определения тонкой грани между нормой и патологией.

Физиологическая желтуха (ФЖ) поздних новорожденных — пограничное состояние, которое встречается достаточно часто и требует обязательного исключения патологического характера желтухи (изоиммунный конфликт, внутриутробные инфекции, внутрисосудистый гемолиз неиммунного характера). У поздних недоношенных с физиологической желтухой уровень непрямого билирубина достигает 255 мкМ/л, что значительно выше в сравнении с детьми, рожденными в срок (от 85 до 200 мкМ/л). Желтуха поздних недоношенных не может считаться физиологической, если в первый день жизни концентрация билирубина более 86 мкМ/л. ФЖ, являясь пограничным состоянием, не требует лечения, однако с учетом того, что патологическая гипербилирубинемия имеет высокий риск развития энцефалопатии, то динамика билирубина и состояние ребенка в раннем неонатальном периоде должны тщательно контролироваться. С учетом всеобщей тенденции к ранней выписке из роддома, участковый педиатр должен представить себе возможные риски течения гипербилирубинемии и иметь четкий алгоритм наблюдения такого ребенка в амбулаторных условиях.

Одним из проявлений пограничного состояния является наличие неонатального тремора у поздних недоношенных новорожденных. Он характеризуется высокой частотой и низкой амплитудой в руках и подбородке во время бодрствования. Наблюдается примерно у половины таких детей в первые дни жизни, если они возбуждены или плачут. Важно различать физиологический тремор у ребенка и тремор симптоматический, обусловленный заболеванием нервной системы. Физиологический тремор, как правило, является единственным неврологическим симптомом у здорового позднего недоношенного ребенка. Симптоматический тремор может наблюдаться при метаболических заболеваниях, наследственной патологии, например гликогенозы, характеризующейся наличием гипогликемии. Тремор можно ошибочно расценить как эпилептический признак. Дифференциальный диагноз основан на том, что физиологический тремор провоцируется плачем или внезапным движением, при этом сознание сохранено, и пароксизмальная активность на электроэнцефалограмме в момент тремора отсутствует. Как правило, тремор исчезает без каких-либо последствий в течение первого месяца жизни.

Анализ заболеваемости в неонатальном периоде показал, что наиболее часто у детей, рожденных на сроке 34–36 недель, отмечалась задержка внутриутробного развития, неонатальная желтуха, гипогликемия, интраперивентрикулярные кровоизлияния (табл. 1).

Для оценки показателей физического развития недоношенных детей в последние годы использу-

**Таблица 1. Спектр патологий у поздних недоношенных и доношенных детей, %**  
**Table 1. Specter of pathologies in premature and full-term infants, %**

| Патология                             | Поздние недоношенные<br>(n = 87) | Доношенные<br>(n = 43) |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Задержка внутриутробного развития     | 24 (27,5%)                       | 5 (11,6%)              |
| Трудности во вскармливании            | 11 (12,6%)                       | 2 (4,6%)               |
| Респираторный дистресс-синдром        | 14 (16,1%)                       | 1 (2,3%)               |
| Гипербилирубинемия                    | 32 (36,7%)                       | 9 (20,9%)              |
| Гипогликемия                          | 12 (13,7%)                       | 2 (4,6%)               |
| Интраперивентрикулярные кровоизлияния | 37 (42,5%)                       | 3 (6,9%)               |
| Нарушения терморегуляции              | 29 (33,3%)                       | 1 (2,3%)               |

ется шкала Fanton [5]. Весо-ростовые показатели ниже 10 перцентели по шкале Fanton при рождении ребенка является результатом нарушения фетоплацентарного кровотока и зачастую связаны с осложнениями беременности: гестозы, угрозы прерывания, амниотические инфекции. Темпы роста в постнатальном периоде служат одним из показателей состояния здоровья ребенка. Снижение физического развития поздних недоношенных детей может быть результатом как морфофункциональной незрелости органов и систем, так и соматической и неврологической патологии. Энергетический дефицит в свою очередь негативно сказывается на процессах адаптации. Поэтому одним из ключевых задач в процессе адаптации недоношенных детей являются коррекция питания, создание индивидуальных планов вскармливания для каждого ребенка. Необходимо решительно поддерживать грудное вскармливание в качестве предпочтительного метода питания поздних недоношенных и предоставлять матерям помощь, направленную на поддержку лактации, что является важной составляющей ухода за недоношенным ребенком [6]. После выписки из стационара необходим тщательный мониторинг питания и роста ребенка, особенно у детей с риском развития дефицита питательных веществ, у детей с дискоординацией сосания и глотания, сопутствующими заболеваниями, находящихся преимущественно на грудном вскармливании.

Особенностями желудочно-кишечного тракта недоношенных детей являются повышенная проницаемость кишечной стенки (быстрое всасывание микробов и токсинов в кровь), снижение ее тонуса (метеоризм, парез кишечника), дефицит пробиотиков, транзиторное снижение активности лактазы и др. Поэтому в первые месяцы жизни отмечаются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта: срыгивания, запоры, колики, что вызывает затруднения вскармливания [6]. Как известно, младенческие кишечные колики являются частой причиной беспокойства новорожденного как доношенного, так и недоношенного. Колики характеризуются внезапным началом, сопровождаются гиперемией лица, вздутием живота, нарушением сна и нередко наличием срыгиваний.

Частота неонатальной конъюгационной желтухи у поздних недоношенных детей значительно превышает таковую в сравнении с показателями у доношенных. Это связано с особенностями билирубинового обмена:

1) относительно большее количество гемоглобина на единицу массы тела (часто встречается полицитемия);

2) более короткая продолжительность жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином (10-12 дней);

3) связывание билирубина с альбумином снижено;

4) активность фермента уденозиндифосфатглюкоронилтрансферазы, который конъюгирует непрямой билирубин в гепатоцитах, резко снижена;

5) повышенная кишечная реабсорбция билирубина из кишечника [7].

В тоже время имеется высокая угроза токсического воздействия непрямого билирубина на головной мозг. Это связано с незрелостью гематоэнцефалического барьера, слабым развитием подкожно-жирового клетчатки. Поражение структур центральной нервной системы (ЦНС) с развитием ядерной желтухи может произойти при повышении уровня непрямого билирубина в сыворотке крови от 220 до 270 мкмоль/л [7]. Учитывая эти особенности, возникает необходимость мониторинга билирубина в течение первого месяца жизни, проведение фототерапии при повышенных показателях непрямого билирубина.

Респираторные нарушения в виде тахипноэ, апноэ, аритмичности дыхательных движений по нашим наблюдениям встречались у поздних недоношенных в 14 раз чаще, чем у доношенных новорожденных. Это связано с незрелостью сурфактантной системы легких, развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС). В то же время кардиореспираторная дизадаптация может быть проявлением врожденной пневмонии, неонатального сепсиса, внутриутробных инфекций, частота которых у поздних недоношенных детей значительно выше, чем у доношенных [8, 9]. Наличие респираторных нарушений требует клинико-лабораторного и рентгенологического обследования и наблюдения.

Недоношенные дети имеют многочисленные причины для развития гипогликемии. Во-первых, у них меньше энергетические запасы (гликоген печени и жир). Во-вторых, они имеют более высокие концентрации инсулина. В-третьих, у недоношенных новорожденных гораздо хуже развиты механизмы гликонеогенеза, следовательно необходимо проводить мониторинг глюкозы в течение раннего периода адаптации [10].

В неврологическом статусе поздних недоношенных детей характерно снижение рефлексов, мышечного тонуса, что связано как с незрелостью центральной нервной системы, так и с возможными поражениями головного мозга: возникновение интраперивентрикулярных кровоизлияний (ИПВК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Особенностью центральной нервной системы у поздних

недоношенных является наличие зародышевой ткани в перивентрикулярных областях головного мозга (герминальный матрикс), где сосудистый кровоток наиболее интенсивен, вены и артериолы имеют одинаковый диаметр. Гипоксия, перепады артериального давления вызывают либо спазм, либо разрыв сосудов. Поэтому наибольшая частота поражений ЦНС у недоношенных новорожденных связана с гипоксически-ишемическими и геморрагическими повреждениями мозга, которые представлены внутрижелудочковыми или правильнее — ИПВК различной степени и ПВЛ, а также их сочетанием [11]. Прогностически неблагоприятным последствием массивных ИПВК является гидроцефалия. Доступным и неинвазивным методом диагностики этих состояний следует считать ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография). Наличие ПВЛ является прогностически неблагоприятным признаком тяжелого неврологического дефицита.

Среди особенностей терморегуляции поздних недоношенных новорожденных можно выделить превышение теплоотдачи над теплопродукцией, что зачастую приводит к неадекватным адаптивным возможностям ребенка на изменение температуры окружающей среды с развитием транзиторного нарушения теплового баланса.

Таким образом, выявление пограничных состояний, клинических проявлений у поздних недоношенных новорожденных, тщательный дифференцированный комплексный подход, соблюдение алгоритма наблюдения позволяют проводить адекватную коррекцию их, своевременно исключать формирующиеся патологические сдвиги, которые требуют специального углубленного обследования и лечения.

**Волянюк Е.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-2342-3092>

**Закирова А.М.**

<https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>;

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксеп А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные — группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений // Педиатрия. — 2018. — № 97 (1). — С. 131–140.
2. Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения // Доктор.Ру. — 2019. — № 9 (164). — С. 19–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-19-24
3. Тимофеева Л.А., Шарафутдинова Д.Р., Шакая М.Н., Лазарева В.В. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор). — 2016. — № 7 (25). — С. 79–83.
4. Софронова Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — № 7 (6). — С. 89–92.
5. Engle W.A., Tomashek K.M., Wallman C. Committee on Fetus and Newborn. «Late-preterm» infants: a population at risk // Pediatrics. — 2007. — № 120 (6). — С. 1390–401. DOI: 10.1542/peds.2007-2952
6. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В., Ленюшкина А.А., Нароган М.В., Рюмина И.И. Энтеральное вскармливание недоношенных детей: клинические рекомендации. — М.: Ассоциация неонатологов, 2015. — 28 с.
7. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Карпова А.Л., Мебелова И.И., Пруткин М.Е. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных детей с непрямой гипербилирубинемией: клинические рекомендации. — М.: Ассоциация неонатологов, 2016. — 47 с.
8. Mahoney A.D., Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants // Clin. Perinatol. — 2013. — Vol. 40 (4). — P. 665–678. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.004
9. Correia C., Rocha G., Flor-de-Lima F., Guimarães H. Respiratory morbidity in late preterm infants // Minerva Pediatr. — 2018. — Vol. 70 (4). — P. 345–354. DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04580-1
10. Visruthan N.K., Agarwal P., Sriram B., Rajadurai V.S. Neonatal outcome of the late preterm infant (34 to 36 weeks): the Singapore story // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2015. — Vol. 44 (7). — P. 235–243.
11. Haroon A., Ali S.R., Ahmed S., Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2014. — Vol. 24 (1). — P. 34–38. DOI: 01.2014/JCPSP.3438



УДК 616-007.17:612.17

**Е.Ю. ИСАКОВА, Т.Ю. АТАМАНОВА**

000 «Центр семейной медицины», г. Челябинск

## Особенности состояния сосудов у детей с соединительнотканной дисплазией сердца

### Контактная информация

**Исакова Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики

Адрес: 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 15 б, тел: +7-919-339-76-72, e-mail: is\_lena79@mail.ru

В статье представлены результаты исследования артерий и вен верхних и нижних конечностей методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у 68 детей с соединительнотканной дисплазией сердца. Для исследования вен проводились также функциональные пробы: Вальсальвы и с компрессией датчиком. У детей с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией чаще встречается несостоятельность клапанов подкожных вен, и выявляются, кроме того, хроническая венозная недостаточность, ангиодисплазии, врожденные гипоплазии и аплазии глубоких вен нижних конечностей. При исследовании артерий выявлен спазм артерий верхних и нижних конечностей при неизменной толщине интима-медиа, синдром Рейно. У пациентов снижается линейная скорость кровотока преимущественно в глубоких артериях верхних и нижних конечностей. Следует применять ультразвуковую доплерографию для раннего выявления изменений артерий и вен верхних и нижних конечностей с целью профилактики и лечения сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** ультразвуковая доплерография (УЗДГ), линейная скорость кровотока, соединительнотканная дисплазия сердца, несостоятельность клапанов вен, ангиодисплазия.

(Для цитирования: Исакова Е.Ю., Атаманова Т.Ю. Особенности состояния сосудов у детей с соединительнотканной дисплазией сердца. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 101-105)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-101-105

**E.Yu. ISAKOVA, T.Yu. ATAMANOVA**

Family Medicine Center, Chelyabinsk

## Features of blood vessels in children with connective tissue dysplasia of heart

### Contact details:

**Isakova E.Yu.** — PhD (medicine), doctor of functional and ultrasonic diagnosis

Address: 15b Vorovsky St., Russian Federation, Chelyabinsk, 454048, tel: +7-919-339-76-72, e-mail: is\_lena79@mail.ru

The article presents the results of a study of Doppler ultrasound (USDG) of arteries and veins of the upper and lower extremities of 68 children with connective tissue dysplasia of heart. When examining the veins, functional tests were carried out: Valsalva's test and a test with compression by a sensor. In children with connective tissue dysplasia of heart and concomitant arterial hypertension, the failure of the valves of saphenous veins is more common. Also, the following pathologies are revealed: chronic venous insufficiency, angiodyplasia, congenital hypoplasia and aplasia of the deep veins of the lower extremities. Examination of the arteries revealed a spasm of the arteries of the upper and lower extremities with a constant thickness of intima-media, Raynaud's syndrome. In such patients, the linear blood flow velocity decreases, mainly in the deep arteries of the upper and lower extremities. Doppler ultrasound should be used for early detection of changes in the arteries and veins of the upper and lower extremities in order to prevent and treat vascular diseases.

**Key words:** ultrasound Doppler, linear blood flow velocity, connective tissue dysplasia of heart, venous valve failure, angiodyplasia.

(For citation: Isakova E.Yu., Atamanova T.Yu. Features of blood vessels in children with connective tissue dysplasia of heart. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 101-105)



При дисплазии соединительной ткани в сердечно-сосудистой системе выделяют ряд нарушений: расширение восходящего отдела аорты, пролапс митрального клапана, малые аномалии сердца (пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки — АМПП), открытое овальное окно, асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), ложные хорды (ЛХЛЖ) и множественные аномальные трабекулы (АТЛЖ) левого желудочка. Отмечаются также расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, обызвествление митрального кольца, расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты, варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте, варикоцеле, легкое образование гематом при незначительных ударах [1].

Диспластическое сердце (синдром дисплазии соединительной ткани сердца) — структурно-функциональный континуум, обусловленный дефектами соединительнотканного каркаса сердца, нарушениями межтканевых соотношений, а также пространственным несоответствием между размерами сердца и грудной клетки.

Вопрос о распространенности диспластического сердца (ДС) сегодня остается неясным, поскольку не разработаны критерии его диагностики. Отдельные аномалии развития соединительной ткани (СТ) сердца, как называемые малые аномалии сердца, встречаются чрезвычайно часто [2]. Самыми частыми изменениями в сердце среди малых аномалий сердца являются: ложные хорды, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов [3].

Органические изменения в сосудах являются основной причиной, определяющей стабилизацию артериального давления (АД) на высоких уровнях [4]. Нарушения гемодинамики, выявляемые у больных гипертонической болезнью, в значительной мере определяются влиянием изменений в механизмах регуляции кровообращения. К их числу следует отнести изменения нейрогенных факторов, значение дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности, важность изменения почек и микроциркуляторных нарушений. Острые нарушения артериального кровоснабжения, как правило, возникают в результате тромбозов и эмболий. Хронические нарушения обусловлены атеросклеротическими стенозами или окклюзиями магистральных артерий, неспецифическим аорто-артериитом, компрессией сосудисто-нервного пучка (синдром передней лестничной мышцы), феноменом Рейно.

Среди неатеросклеротической патологии артериальной системы верхних конечностей преобладает феномен Рейно. Феномен Рейно — это особая форма ангиодистонии, характеризующаяся приступообразной локальной ишемией кистей (обычно пальцев), иногда стоп, приводящей в ряде случаев к ишемическим некрозам, образованию трофических язв, гангрене. Если приступы локальной ишемии не связаны с каким-либо определенным заболеванием, эта клиническая форма называется болезнью Рейно. Синдром Рейно является лишь одним из проявлений некоторых заболеваний (системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит, атеросклероз, некоторые профессиональные заболевания и др.). Патогенез феномена Рейно в настоящее время недостаточно изучен. Его ведущим звеном является ангиоспазм периферических мелких сосудов, как правило при холодном воз-

действии, с появлением симптомокомплекса ишемии. Предполагается также, что развитию ишемии способствует снижение синтеза эндотелиальных вазодилататоров и повышение вязкости крови. Ишемические проявления при синдроме Рейно возникают в результате гипоперфузии при органическом поражении периферических артерий [5].

Важнейшим афферентным вводом в регуляции кровообращения является информация о «собственных» рефлексогенных зонах сердечно-сосудистой системы. Наиболее значимыми в отношении регуляции АД являются рецепторы, локализованные в дуге аорты, синокаротидных зонах, сердце и сосудах малого круга кровообращения. Восприимчивая пульсовые колебания сосудистой стенки (артериальные механо- или барорецепторы) или изменения центрального венозного давления кровенаполнения правых отделов сердца (рецепторы низкого давления), эти рецепторы реагируют на деформацию (или растяжение) сосудистой стенки или камер сердца. Слабость сосудистой стенки и недостаточность клапанного аппарата вен проявляется варикозным расширением вен и геморроем [6].

В литературе практически отсутствуют данные о применении ультразвуковой доплерографии периферических сосудов у детей с соединительнотканной дисплазией сердца (СТД сердца). Поэтому было важно оценить востребованность этого метода у данных групп пациентов, что и послужило основой настоящего исследования.

**Цель исследования** — оценить состояние артерий и вен верхних и нижних конечностей у детей с СТД сердца при ультразвуковой доплерографии.

#### Материал и методы

Исследование проведено у 28 условно здоровых детей 6–17 лет (16 девочек и 12 мальчиков), 29 пациентов с СТД сердца (19 девочек и 10 мальчиков), 24 пациента с СТД сердца и с сопутствующей артериальной гипертензией (15 девочек и 8 мальчиков) на фоне антигипертензивной терапии; средний возраст обследованных 12 (1,5) лет. Обследование включало: эхокардиография (ЭХОКГ) и ультразвуковая доплерография артерий и вен верхних и нижних конечностей на ультразвуковом аппарате GE Healthcare Vivid E9 (США). Группу с СТД сердца составили пациенты со следующими эхокардиографическими признаками: пролапс митрального клапана (ПМК) I степени без нарушения гемодинамики — 58%, ПМК I степени с регургитацией I степени и пролапс трикуспидального клапана I степени с регургитацией II степени — 2%, ПМК II степени без нарушения гемодинамики — 2%, ПМК I степени без нарушения гемодинамики и ложная хорда левого желудочка — 16%, ПМК I степени с регургитацией I степени — 12%, ПМК I степени с регургитацией I степени и ложная хорда левого желудочка — 10%. Данные группы пациентов отбирались в течение трех лет. Сравнивали показатели: 1) ЛСК ( $V_{max}$ ) в ПКЛА (линейная скорость кровотока в подключичной артерии); 2) ЛСК ( $V_{max}$ ) в ПЛА (плечевой артерии); 3) ЛСК ( $V_{max}$ ) в ЛКА (локтевой артерии); 3) ЛСК ( $V_{max}$ ) в ЛЧА (лучевой артерии); ЛСК ( $V_{max}$ ) в НПА (наружной подвздошной артерии), ЛСК ( $V_{max}$ ) в ОБА (общей бедренной артерии); ЛСК ( $V_{max}$ ) в ПБА (поверхностной бедренной артерии); ЛСК ( $V_{max}$ ) в ПА (подколенной артерии); ЛСК ( $V_{max}$ ) в ПББА (передней большеберцовой артерии); ЛСК ( $V_{max}$ ) в ЗББА (задней большеберцовой артерии). Сравнивали 3 группы пациентов:

**Таблица 1. Показатели УЗДГ артерий верхних конечностей у детей**  
**Table 1. Indices of ultrasound Doppler of the arteries of upper extremities in children**

| Показатель                  | Группа сравнения<br>(n = 37) | Пациенты с СТД<br>сердца (n = 39) | Пациенты с СТД сердца и<br>сопутствующей АГ (n = 29) |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--|
|                             | М (SD)                       | М (SD)                            | М (SD)   |
| Подключичная (Vps),<br>см/с | 110,15 (8,10)*               | 92,14 (10,30)                     | 85,20 (9,35)   |
| Плечевая (Vps), см/с        | 69,14 (9,15)*                | 62,18 (6,14)                      | 60,25 (5,44)   |
| Локтевая (Vps), см/с        | 50,10 (3,14)*                | 32,16 (4,26)                      | 31,28 (3,40)   |
| Лучевая (Vps), см/с         | 52,15 (7,20)*                | 30,40 (3,05)                      | 30,14 (3,16)   |

Примечание: статистическая значимость между группой пациентов с СТД сердца и группой сравнения \* —  $p < 0,05$ .

Note: statistical significance between the groups of patients with connective tissue dysplasia of heart and comparison group \* —  $p < 0,05$ .

условно здоровых, с СТД сердца и СТД сердца и сопутствующей АГ. Оценивали частоту патологии вен верхних и нижних конечностей при наличии и отсутствии несостоятельности клапанов вен у детей с СТД сердца. Статистический анализ проведен с использованием стандартных пакетов программ SPSS Statistics 16.0. Показатели с нормальным распределением представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений М (SD). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

При УЗДГ артерий верхних конечностей в группе сравнения изменения артерий не выявлены. У пациентов с СТД сердца при УЗДГ артерий верхних конечностей выявлены следующие нарушения: спазм ПКЛА — 10,4%; спазм ПЛА — 24,5%, спазм ЛКА — 33,9%; спазм ЛЧА — 31,2%, а в группе с СТД сердца и сопутствующей АГ: спазм ПКЛА — 11,8%; спазм ПЛА — 24,8%, спазм ЛКА — 33,0%; спазм ЛЧА — 30,4%.

У пациентов с СТД сердца и сопутствующей АГ на ЭХОКГ — признаки диастолической дисфункции (45%), гипертрофии левого желудочка (30%), увеличения левого предсердия (18%).

При УЗДГ артерий верхних конечностей выявлен феномен Рейно. У пациентов с СТД сердца 9% (у мальчиков 2% и у девочек 7%), с СТД сердца и сопутствующей АГ 12% (у мальчиков 4% и у девочек 8%).

В В-режиме артерии верхних конечностей в группе сравнения, СТД сердца, СТД сердца и со-

путствующей АГ имеют однородный гипоехогенный просвет, четкие и ровные контуры, комплекс интима-медиа нитеобразной структуры на всем протяжении сосудов, толщина интима-медиа менее 0,7 мм. При доплеровском исследовании в артериях регистрируется магистральный тип кровотока, типичный трехфазный спектр кровотока с четким спектральным окаймлением.

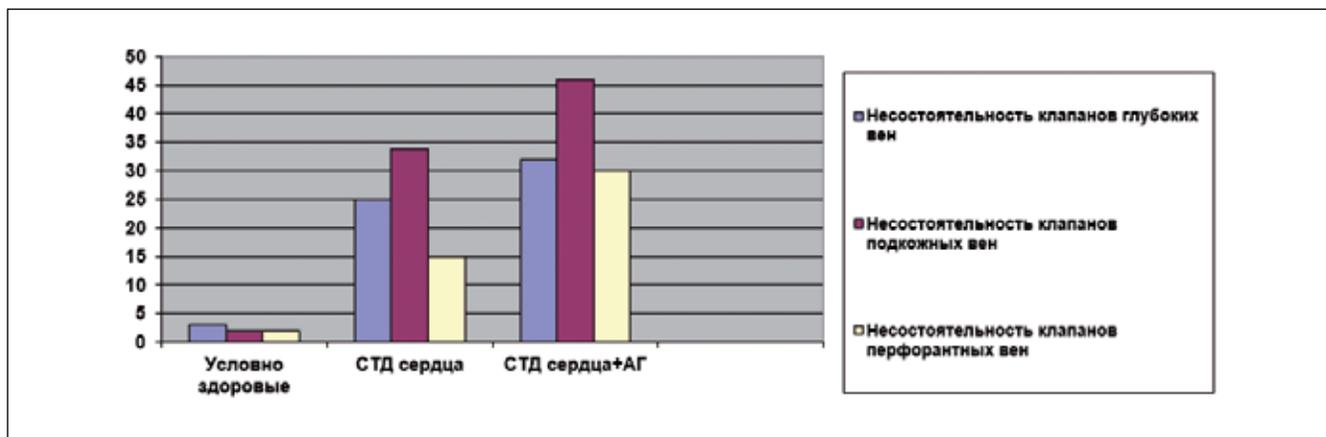
При УЗДГ артерий нижних конечностей в группе сравнения изменения не выявлены. У пациентов с СТД сердца при УЗДГ артерий верхних конечностей выявлены следующие нарушения: спазм НПА — 8,2%; спазм ОБА — 10,4%, спазм ПБА — 11,3 %; спазм ПА — 19,6%, спазм ПББА — 24,8%; спазм ЗББА — 25,7%, а в группе с СТД сердца и сопутствующей АГ: спазм НПА — 8,0%; спазм ОБА — 10,3%, спазм ПБА — 11,0%; спазм ПА — 20,0%, спазм ПББА — 25,0 %; спазм ЗББА — 25,7%.

При сравнительном анализе ЛСК артерий верхних конечностей отмечается снижение ЛСК в группе с СТД сердца и сопутствующей АГ преимущественно в глубоких артериях.

При проведении УЗДГ вен верхних и нижних конечностей использованы функциональные пробы: проба Вальсальвы и проба с компрессией датчиком у детей с СТД сердца и сопутствующей АГ чаще встречается несостоятельность клапанов вен, чем с СТД сердца и в группе сравнения. УЗДГ вен проводилось в положении лежа и в вертикальном положении. Наиболее информативно исследование перфорантного сброса в вертикальном положении пациента. Рефлюкс крови проявляется сменой цве-

**Таблица 2. Показатели УЗДГ артерий нижних конечностей у детей**  
**Table 2. Indices of ultrasound Doppler of the arteries of lower extremities in children**

| Показатель     | Группа сравнения<br>(n = 37) | Пациенты с СТД<br>сердца (n = 39) | Пациенты с СТД сердца<br>и сопутствующей АГ (n = 29) |
|----------------|------------------------------|-----------------------------------|--|
|                | М (SD)                       | М (SD)                            | М (SD)   |
| НПА ЛСК, см/с  | 120,2 (18,8)*                | 88,2 (15,3)                       | 83,5 (12,5)  |
| ОБА ЛСК, см/с  | 104,5 (20,7)*                | 79,1 (18,4)                       | 75,4 (15,2)  |
| ПБА ЛСК, см/с  | 84,0 (10,6)*                 | 83,2 (9,2)                        | 77,6 (9,0)   |
| ПА ЛСК, см/с   | 58,0 (12,5)*                 | 51,3 (10,6)                       | 47,2 (8,2)   |
| ПББА ЛСК, см/с | 46,0 (15,4)                  | 44,3 (12,4)                       | 42,16 (9,4)  |
| ЗББА ЛСК, см/с | 47,0 (12,8)                  | 45,16 (9,5)                       | 40,5 (7,6)   |



**Рисунок 1. Несостоятельность клапанов вен у детей с СТД сердца**  
**Figure 1. Insufficiency of veins valves in children with connective tissue dysplasia of heart**

товой гаммы потока крови, говорящей о его обратном направлении. В большинстве случаев (80%) ствол большой подкожной вены расширен на бедре и верхней трети голени до места впадения крупного притока (вены Леонардо), в которую дренируются перфорантные вены.

При УЗДГв группе сравнения редко встречается несостоятельность клапанов (рис. 1). В группе с СТД сердца и сопутствующей АГ чаще всего встречается несостоятельность клапанов подкожных вен (46%).

В группе пациентов с СТД сердца чаще всего встречается ХВН, варикозная болезнь, врожденные гипоплазии и аплазии глубоких вен нижних конечностей и ангиодисплазии, в группе с СТД сердца и сопутствующей АГ преобладают пациенты с ХВН, посттромботической болезни, ангиодисплазий, врожденных гипоплазий и аплазий глубоких вен нижних конечностей и врожденной недостаточности клапанного аппарата (табл. 3). В 32% случа-

ев у пациентов с ангиодисплазией присутствовали пигментные пятна на кожном покрове конечностей, появление расширенных подкожных вен (40%) и атипично расположенных подкожных вен (18%), возникновение трофических изменений тканей конечностей (10%). Формируются подкожные коллатерали, которые несут основную гемодинамическую нагрузку (64%).

При анализе групп пациентов с СТД сердца, СТД сердца и сопутствующей АГ при наличии и отсутствии несостоятельности клапанов вен верхних и нижних конечностей отмечается увеличение патологии вен при наличии несостоятельности клапанов вен в группе с СТД сердца и сопутствующей АГ. Чаще встречается ХВН (51,7%) и врожденные гипоплазии и аплазии глубоких вен нижних конечностей (45,2%).

Дополнительно выявлено, что при пролапсе митрального клапана 1 степени чаще встречается хроническая венозная недостаточность (ХВН) I сте-

**Таблица 3. Частота и характер изменений вен верхних и нижних конечностей у детей**  
**Table 3. Frequency and character of changes in veins of upper and lower extremities in children**

| Патология вен верхних и нижних конечностей                      | Группы пациентов          |     |                     |      |  |      |
|---|---------------------------|-----|---------------------|------|--|------|
|   | Условно здоровые (n = 37) |     | СТД сердца (n = 39) |      | СТД сердца и сопутствующая АГ (n = 29) |      |
|   | Абс.                      | %   | Абс.                | %    | Абс.                                   | %    |
| Острый венозный тромбоз   | 1                         | 3,6 | 3                   | 10,3 | 6                                      | 25,0 |
| ХВН   | -                         | -   | 18                  | 62,0 | 20                                     | 83,3 |
| Варикозная болезнь  | -                         | -   | 14                  | 48,3 | 17                                     | 10,8 |
| Посттромботическая болезнь                                      | -                         | -   | 2                   | 6,9  | 5                                      | 20,8 |
| Ангиодисплазии  | -                         | -   | 10                  | 34,5 | 15                                     | 62,5 |
| Врожденные гипоплазии и аплазии глубоких вен нижних конечностей | -                         | -   | 2                   | 6,9  | 3                                      | 12,5 |
| Врожденная недостаточность клапанного аппарата                  | -                         | -   | 1                   | 3,4  | 2                                      | 8,3  |



пени (42,5%), при пролапсе митрального клапана 2 степени — ХВН I степени (48,3%) и ХВН II степени (18,9%).

Сравнительный анализ свидетельствует о большой диагностической ценности параметров УЗДГ вен верхних и нижних конечностей у детей с СТД сердца, с СТД сердца и с сопутствующей артериальной гипертензией.

### Выводы

1. У детей с СТД сердца, СТД сердца и сопутствующей АГ чаще встречается спазм глубоких артерий верхних и нижних конечностей.

2. У детей с СТД сердца, СТД сердца и сопутствующей АГ встречается феномен Рейно, чаще у девочек.

3. При УЗДГ вен верхних и нижних конечностей необходимо проводить функциональные пробы: проба Вальсальвы, проба с компрессией датчиком.

4. При увеличении степени пролапса митрального клапана наблюдается увеличение степени венозной недостаточности и частоты выявляемости.

5. У детей с СТД сердца и сопутствующей артериальной гипертензией при наличии несостоятельности клапанов вен чаще встречаются: хроническая венозная недостаточность, ангиодисплазии, врожденные гипоплазии и аплазии глубоких вен нижних конечностей.

6. Для адекватного прогнозирования состояния сосудов верхних и нижних конечностей у детей с СТД сердца, СТД сердца и с сопутствующей АГ целесообразно применять УЗДГ для выявления ранних изменений органических изменений сосудов.

**Исакова Е.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-0976-1725>

**Атаманова Т. Ю.**

<https://orcid.org/0000-0002-3512-4287>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Российские рекомендации ВНОК. Наследственные дисплазии соединительной ткани. — М., 2012. — 76 с.
2. Перепеча Н.Б., Рябова С.И. Кардиология: руководство для врачей. В 2 т. — СПб.: СпецЛит, 2008. — Т. 2. — 432 с.
3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: монография. — СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. — 160 с.
4. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: руководство для врачей. 2-е изд. — М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2011. — С. 237.
5. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федорова С.И. Функциональная диагностика: национальное лидерство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 784 с.
6. Малев Э.Г., Реева С.В., Земцовский Э.В. Пролапс митрального клапана // Кардиология. — 2016. — № 1 (8). — С. 44.
7. Хатчинсон Стюарт Дж., Холмс Кэтрин К. Ультразвуковая диагностика в ангиологии и сосудистой хирургии / пер. с англ. под ред. А.И. Кириенко, Д.А. Чурикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 400 с.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ВИТАМИН D — СЕКРЕТНОЕ ОРУЖИЕ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСА?

«Швейцарское общество питания рекомендует принимать повышенную дозу витамина D в качестве профилактики коронавируса», — сообщает швейцарское издание Tages-Anzeiger.

Витамин D упоминается в документе и отдельно в связи с заболеванием Covid-19: «современные исследования доказывают, что у пациентов с тяжелым течением заболевания и повышенной смертностью был установлен низкий уровень содержания витамина D в крови», — передает издание.

В качестве научного доказательства документ ссылается на различные исследования, в которых была изучена польза витамина D. Так, исследование, проведенное в десяти странах ЕС, свидетельствует о «сильной корреляции между распространенностью сильной нехватки витамина D и уровнем смертности от Covid-19». В Великобритании и Бельгии авторы исследования обнаружили нехватку витамина D среди большей части населения, при этом в этих странах также наблюдается наибольшее число умерших от Covid-19. Среди десяти государств меньше всего людей умерло от коронавируса в Дании, Финляндии и Норвегии, где нет нехватки витамина D.

Немецкий центр исследования рака ссылается на исследование, проводившееся в течение 15 лет в земле Саар и показавшее, что 41% смертей от заболеваний дыхательных путей могут быть связаны с нехваткой витамина D. По словам ученых, витамин D оказывает противовоспалительное действие, и поэтому прием витамина при заболевании Covid-19, а также во время сезонного подъема заболеваемости гриппом, вероятно, может помочь.

Источник: [www.inopressa.ru](http://www.inopressa.ru)

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 578.28

**И.В. НИКОЛАЕВА, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Г.Х. МУРТАЗИНА, В.А. АНОХИН**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Инфекция, вызванная *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Обзор актуальных клинических рекомендаций

**Контактная информация:****Халиуллина Светлана Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

Инфекция, вызванная *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* (КДИ) — заболевание, ассоциированное с нарушением кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которых вызывают воспаление и повреждение толстой кишки. Динамическая оценка превалентности КДИ свидетельствует о значительном росте лабораторно подтвержденных случаев инфекции и ассоциированной с ней летальности. *C. difficile* признан основным возбудителем нозокомиальных инфекций в США, Канаде, Европе и Австралии, которые развиваются через 48 ч после госпитализации в медицинское учреждение и в течение 12 недель после выписки. Тяжесть КДИ определяется выраженностью инфекционно-токсического, диарейного и абдоминального синдромов. Тяжелая КДИ характеризуется проявлениями колита, сопровождающегося выраженным лейкоцитозом, снижением уровня альбумина и увеличением уровня креатинина в сыворотке крови. Возможно развитие фульминантных форм, псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса. К факторам риска относят пребывание в стационаре, недавнее использование антибиотиков (в течение предыдущих 12 недель, особенно это актуально в отношении фторхинолонов, цефалоспоринов III–IV поколений, карбапенемов и клиндамицина), ингибиторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, иммунодефицитных состояний, в том числе ятрогенных, проведенные недавно эндоскопические исследования, оперативные вмешательства на органах ЖКТ, зондовое питание, постановка клизм, возможный контакт с членом семьи, недавно перенесшим *C. difficile*-инфекцию. «Золотым стандартом» подтверждения диагноза КДИ считают выявление возбудителя и/или токсинов *C. difficile* в стуле. В качестве терапии первой линии рекомендовано использовать ванкомицин или метронидазол.

**Ключевые слова:** *Clostridioides difficile*, инфекция, псевдомембранозный колит, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Николаева И.В., Халиуллина С.В., Муртазина Г.Х., Анохин В.А. Инфекция, вызванная *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Обзор актуальных клинических рекомендаций. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 106-112) DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-106-112

**I.V. NIKOLAEVA, S.V. KHALIULLINA, G.Kh. MURTAZINA, V.A. ANOKHIN**

Kazan State Medical University, Kazan

## *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. Review of current clinical guidelines

**Contact details:****Khaliullina S.V.** — MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7 (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

*Clostridioides difficile* (CDI) infection is a disease associated with a disruption of the gut microbiome with over-colonization of *C. difficile*, the toxins of which cause inflammation and damage to the colon. A dynamic assessment of the CDI prevalence indicates a significant increase in laboratory-confirmed cases of infection and a high mortality associated with it. *C. difficile* is recognized as the main causative agent of nosocomial infections in Europe, USA, Canada and Australia, which develops 48 hours after hospitalization in a medical facility and within 12 weeks after discharge. The severity of CDI is determined by the severity of infectious-toxic, diarrheal and abdominal syndromes. Severe CDI is characterized by manifestations of colitis, accompanied by severe leukocytosis, a decrease in albumin levels and an increase in serum creatinine levels. Development of fulminant forms, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, intestinal perforation, sepsis is possible. The risk factors include in-hospital stay; recent use of antibiotics (within the previous 12 weeks, especially the use of fluoroquinolones, cephalosporins of III–IV generations, carbapenems and clindamycin), PPI and H<sub>2</sub>-histamine blockers; presence of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease), immunodeficiency

states, including iatrogenic; recent endoscopic examinations, surgical interventions on the gastrointestinal tract, tube feeding, enemas; possible contact with a family member who recently had a *C. difficile* infection. The «gold standard» for confirming the CDI diagnosis is the identification of the causative agent and/or toxins of *C. difficile* in the stool using specific laboratory research methods. Vancomycin or metronidazole are recommended as first-line therapy.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, infection, pseudomembranous colitis, diagnosis, treatment.

(For citation: Nikolaeva I.V., Khaliullina S.V., Murtazina G.Kh., Anokhin V.A. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. Review of current clinical guidelines. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 106-112)

Широкое, а порой бесконтрольное и нерациональное применение антибиотиков — реалии современного мира. Это порождает множество проблем, в том числе развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и/или псевдомембранозного колита, ведущей этиологической причиной которых считают избыточный рост *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* [1–48].

Инфекция, вызванная *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* (КДИ) — заболевание, ассоциированное с нарушением кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile* (*Cd*), токсины которых вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1–40, 44–51]. Чаще всего воспалительные изменения в ЖКТ при этом соответствуют проявлениям псевдомембранозного колита, характерным признаком которого являются фибринозные наложения на слизистой оболочке толстой кишки [1, 3, 6, 10, 41–43]. КДИ относят к группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которые развиваются через 48 ч после госпитализации в медицинское учреждение и в течение 12 недель после выписки [1, 3–11, 24]. Отдельно выделяют внебольничную КДИ, возникшую у пациентов без истории стационарного лечения в течение 12 недель до начала заболевания либо до 48 ч с момента госпитализации [48].

Возбудителями заболевания являются *Clostridioides difficile* — анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии. Споры *Cd* устойчивы к нагреванию и могут сохраняться в течение многих лет в аэробных условиях, что является одним из факторов, определяющих высокую частоту распространения инфекции. Видовое название *difficile* («трудный») связано со сложностями культивации микроорганизма на питательных средах.

*Cd* входят в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека, заселяя преимущественно толстую кишку. В отсутствие признаков заболевания доля бактерий в микробиоме кишечника не превышает сотых долей процента. Примерно у 15% здоровых взрослых и 84% новорожденных регистрируют носительство токсигенных штаммов *C. difficile*, которое значимо возрастает при лечении антибактериальными препаратами [6, 7–11, 19]. Это связано с природной резистентностью клостридий к большинству стандартно применяемых в широкой практике антибиотиков. Основной патофизиологический эффект *Cd* связан с продукцией токсинов А (энтеротоксин — TcdA) и В (цитотоксин — TcdB). Увеличение концентрации этих токсинов приводит к повышению проницаемости монослоя энтероцитов и, соответственно, к увеличению секреции жидкости в просвет кишечника. В некоторой степени разрушение энтероцитов происходит в результате миграции в очаг воспаления фагоцитов и секреции ими лизосомальных ферментов. Параллельно раз-

вивается деэпителизация ворсинок, повышение проницаемости сосудистой стенки с быстрым прогрессированием некротических изменений. Токсин В, блокирующий биосинтез белка на рибосомах энтероцитов, повреждает клеточные мембраны, что усиливает потерю клетками калия и провоцирует развитие электролитного дисбаланса, приводя к гибели кишечного эпителия [3, 7, 8, 18, 26]. Кроме этого, некоторые штаммы *Cd* продуцируют гипервирулентный бинарный токсин (TcdC) [31], который посредством дезорганизации цитоскелета приводит к гибели клеток кишечника [26]. Бинарный токсин усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile* [5]. Наличие этого токсина у эпидемических штаммов риботипа 027 (ранее назывался NAP1/BI/027) ассоциировано с развитием тяжелого колита [7, 9, 20].

Динамическая оценка превалентности КДИ [8, 21, 24] свидетельствует о значительном росте лабораторно подтвержденных случаев инфекции и о ассоциированной с ней высокой летальности. Это связано с распространением штаммов *Cd* риботипа 027. Несколько обнадеживают данные, указывающие на снижение частоты выявления этого штамма в странах Европы, начиная с 2007 г., что в принципе предполагает улучшение ситуации. Однако есть сообщения о появлении нового высоковирулентного штамма, риботипа 078, вызывающего сходные по тяжести с риботипом 027 заболевания, но поражающие более молодое население, преимущественно во внебольничных условиях [7, 9–11, 24].

*C. difficile* признан основным возбудителем ИСМП в Северной Америке, Европе и Австралии. В США ежегодно регистрируется более 460 тыс. случаев КДИ, со средней инцидентностью 147,2 случая на 100 тыс. человек [5–14, 24, 29]. В общей структуре ААД в США и странах Европы доля *Cd* составляет около 20%, доходя до 40–45% в случаях внутрибольничного инфицирования [29, 30, 48].

Объективных показателей, характеризующих распространенность *Cd*-инфекции и ААД на территории Российской Федерации среди госпитализированных нет [10]. Данные отечественного многоцентрового исследования эпидемиологии КДИ, проведенного в 2016–2017 гг., включавшего наблюдение за 1245 пациентами из 12 стационаров Москвы и Санкт-Петербурга, продемонстрировали положительный результат экспресс-теста на *C. difficile* у 21,7% больных с диареей, развившейся в ходе госпитализации. Распространенность заболевания в стационарах, по результатам этого исследования, варьировала от 0 до 44,3% [27].

Источником КДИ могут служить как больные, так и здоровые бактериовыделители токсигенных штаммов [10–13, 24]. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный, который реализуется через контактный, водный, реже пищевой пути передачи.

На долю *S. difficile* приходится более 60% всех случаев диареи, связанной с оказанием медицинской помощи [48]. К факторам передачи в этом случае относят предметы ухода, инструментарий и, что особенно важно, руки медицинского персонала и ухаживающих.

Около 30% случаев внебольничной КДИ развивается без приема антибиотиков в предшествующие 12 недель [10, 28]. У таких пациентов, как правило, имеет значение связь начала заболевания с предшествующим лечением ингибиторами протонной помпы. В сравнении с госпитальной КДИ для внебольничной характерен более молодой возраст заболевших (74 года и 50 лет соответственно) и легкие формы заболевания. Большую роль в развитии внебольничной инфекции *S. difficile* играют бессимптомные носители [22, 28].

Нарушение состава кишечной микробиоты является основным фактором, способствующим развитию КДИ [28, 44, 52]. Патогенез заболевания характеризуется несколькими этапами [3, 6, 20]: контаминация спорами тонкой кишки пациентов с нарушением баланса кишечной микрофлоры; переход в толстой кишке споровых форм в вегетативные, продуцирующие токсины; формирование бессимптомного носительства или воспаления слизистой оболочки толстой кишки (вплоть до развития псевдомембранозного колита, острой кишечной непроходимости и токсического мегаколона).

Механизм образования диарейного синдрома при КДИ включает в себя и секреторный, и осмотический, и экссудативный компоненты, при этом ведущее клиническое значение имеет секреторный.

Инкубационный период КДИ составляет, по-видимому, в среднем 2–3 дня. Инфекция в абсолютном большинстве случаев проявляется симптомами поражения кишечника, внекишечные поражения встречаются крайне редко. Клиника КДИ весьма разнообразна и может проявляться как легкими и бессимптомными формами, так и тяжелейшими с развитием симптоматики псевдомембранозного колита, токсического мегаколона, перфорации кишечника, сепсиса или септического шока [10]. Основным признаком клинически выраженной формы КДИ — три или более эпизода водянистого стула в течение 24 ч [3–11, 24, 32, 45]. Начало заболевания у большинства больных, как правило, связано с приемом антибиотиков.

Тяжесть КДИ определяется выраженностью инфекционно-токсического, диарейного и абдоминального синдромов. Чем более выражена клиническая симптоматика, тем менее вероятно, что отмена антибиотиков приведет к полному исчезновению симптомов [10, 44]. Тяжелая КДИ развивается преимущественно у лиц старше 65 лет и характеризуется проявлениями тяжелого колита, сопровождающегося выраженным лейкоцитозом ( $> 15 \times 10^9/\text{л}$ ), снижением уровня альбумина ( $< 30 \text{ г/л}$ ) и увеличением уровня креатинина в сыворотке крови ( $\geq 133 \text{ мкмоль/л}$  или  $\geq 1,5$ ).

Специфическое проявление тяжелой формы КДИ — псевдомембранозный колит, который проявляется водянистой диареей с частотой эпизодов дефекаций до 15–30 раз за сутки, при этом нередко стул содержит примесь крови, слизи и гноя. Диарея может быть умеренной или вовсе отсутствовать, при секвестрации жидкости в дилатированной атоничной толстой кишке, вследствие развития кишечной непроходимости [10]. Отмечают повышение температуры до 38,5–40 °С, боли в животе. Изменения

в ОАК характеризуются увеличением количества лейкоцитов ( $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ ), вплоть до лейкомоидной реакции (более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) [1, 3, 10].

У 3–8% пациентов КДИ протекает молниеносно (фульминантная форма). Летальность при этом может достигать 80%. Больных беспокоят лихорадка, интенсивные абдоминальные боли, чаще в нижних отделах живота, возможно напряжение мышц передней брюшной стенки, обильный водянистый стул (в редких случаях с примесью крови) [10]. Как правило, синдром поражения ЖКТ сопровождается развитием гиповолемии, лактат-ацидоза. Фульминантные формы *Sd*-инфекции могут осложняться кишечной непроходимостью, токсическим мегаколомом, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита и септического шока. Многие из таких пациентов нуждаются в экстренной колэктомии [10, 11].

Еще одно угрожающее жизни проявление КДИ — токсический мегаколон, который характеризуется атонией и дилатацией толстой кишки (более 7 см в наибольшем диаметре). Клинически токсический мегаколон будет проявляться задержкой стула, метеоризмом, абдоминальным синдромом, значительным вздутием живота в сочетании с выраженной системной интоксикацией. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости у больных выявляется перерастяжение поперечной ободочной кишки с исчезновением гаустр, зубчатая исчерченность стенки толстой кишки, уровни жидкости и газа, небольшая дилатация может распространяться до уровня тонкой кишки [47].

К редким осложнениям КДИ относят [41]: заворот поперечной ободочной кишки, энтеропатию с выраженной потерей белка и развитием асцита, перфорацию тонкой кишки, аппендицит, абсцесс селезенки, остеомиелит, артриты (чаще протезированных суставов), инфекции кожи и мягких тканей, эмпиему плевры, сепсис и пр.

Рецидивы КДИ развиваются примерно у 20–30% пациентов, причем «светлые промежутки» между последующими эпизодами чаще сокращаются [7, 8, 10, 24, 44]. Рецидив КДИ диагностируется при возобновлении клинических симптомов заболевания в течение 8 недель после завершения лечения или в течение 8 недель после начала первого эпизода [10]. К причинам относят нарушение состава кишечной флоры, исключительную устойчивость спор возбудителя, неадекватный иммунный ответ против токсинов *S. difficile*, в первую очередь у лиц с иммунодефицитными состояниями [45, 47, 50]. К факторам риска рецидивирующего течения КДИ относят: возраст старше 65 лет, продолжение приема антибиотиков после установления диагноза, тяжелую сопутствующую патологию, включая воспалительные заболевания кишечника; антисекреторную терапию с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов H-рецепторов, терапию глюкокортикостероидами, энтеральное питание. Сочетание трех факторов (госпитализация, антибиотикотерапии, прием ИПП) достоверно увеличивает риск рецидива независимо от возраста пациента [21].

Диагностика КДИ проводится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, дополнительных методов обследования и направлена на определение нозологии, клинической формы, тяжести состояния и показаний к терапии, включая выявление факторов, которые препятствуют эффективному лечению. КДИ следует исключать только у пациентов

с верифицированным этиологическим диагнозом ОКИ.

При сборе анамнеза обращают внимание на наличие жалоб на необъяснимый жидкий стул 3 и более раз за 24 ч, повышение температуры, интоксикацию. Уточняют кратность и характер стула, наличие патологических примесей, выраженность абдоминального синдрома. Выясняют наличие факторов риска развития заболевания [1, 3–17, 21, 24], обращая особое внимание на пребывание в стационаре (повторные госпитализации увеличивают риск развития КДИ на 8%); использование в течение предыдущих 12 недель антибиотиков (особенно фторхинолонов, цефалоспоринов III–IV поколений, карбапенемов, клиндамицина), ИПП и H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов; наличие воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), иммунодефицитных состояний; проведенные недавно эндоскопические исследования, оперативные вмешательства на органах ЖКТ, зондовое питание, постановка клизм; контакт с членом семьи, недавно перенесшим инфекцию *C. difficile* [7–12].

Объективный осмотр направлен на оценку выраженности инфекционно-токсического, диспепсического, абдоминального синдромов и обезвоживания.

Лабораторное обследование включает исследование общего анализа крови (для тяжелых форм КДИ характерны анемия, выраженный лейкоцитоз с количеством лейкоцитов > 15 × 10<sup>9</sup>/л, при псевдомембранозном колите вплоть до лейкомоидной реакции — более 50 × 10<sup>9</sup>/л), копроцитограммы (появление слизи, эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко — Лейдена) [10]. При подозрении на тяжелую форму КДИ рекомендовано проведение биохимического анализа крови с обязательным определением уровня СРБ, альбумина и креатинина, определение кислотно-щелочного состояния. Тест на определение фекальных лактоферрина и кальпротектина показал низкую специфичность у больных с КДИ и поэтому не нашел широкого применения в практике [7, 9].

«Золотым стандартом» подтверждения диагноза КДИ считают выявление возбудителя и/или токсинов *C. difficile* в образцах просветных фекалий [4–12, 14, 33–40]. Традиционные подходы к диагностике включают определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В, выделение культуры *C. difficile* на питательных средах с определением антибиотикочувствительности.

ГДГ — метаболический фермент клостридий, который определяется в том числе у Cd вне зависимости от выработки токсинов [7, 9–11]. Выявление ГДГ проводят с использованием ПЦР, иммунохроматографического и/или иммуноферментного анализа. Специфичность теста для диагностики КДИ низкая, поскольку этот фермент есть у других представителей рода *Clostridium*. Глутаматдегидрогеназу целесообразно определять на этапе скрининга присутствия Cd в отобранном материале. Следующий этап обследования, при условии выявления ГДГ, должен включать тестирование на токсины Cd (ИФА, ИХА или ПЦР) [10, 33–38]. Бактериологический метод в силу трудоемкости методики используется не часто. Его применяют для определения цитотоксичности выделенной культуры, чувствительности к антибиотикам и контроля за распространением высоко-вирулентных штаммов в человеческой популяции

(эпидемиологический надзор) [6, 10]. Необходимо учитывать тот факт, что высокая частота бактерионосительства токсигенных штаммов Cd среди населения может приводить к гипердиагностике КДИ [17].

При наличии возможности оптимальным считается проведение молекулярно-биологических тестов, основанных на методике амплификации нуклеиновых кислот: 16S РНК, обнаружение генов, кодирующих продукцию токсинов и/или ГДГ [49]. На сегодня метод ПЦР является самым высокочувствительным и приоритетным методом диагностики КДИ [8, 12, 24, 35].

Следует помнить, что использование только одного из лабораторных тестов не достаточно для диагностики КДИ. Отрицательные результаты такого обследования не исключают наличия возбудителя. Зарубежные эксперты рекомендуют использовать комбинацию из двух диагностических тестов (определение глутаматдегидрогеназы, затем токсинов А и В). В России оптимальным считают трехэтапный алгоритм диагностики КДИ (последовательная детекция ГДГ, токсинов А и В, культуральный метод) [6].

Даже при наличии уверенности врача в диагнозе эксперты не рекомендуют повторное тестирование в течение недели после однократного отрицательного результата обследования [7, 9–11]. Также не следует проводить «контрольное» исследование после завершения курса этиотропной терапии при наличии клинического улучшения [9, 10]. Повторное тестирование необходимо назначить при отрицательной динамике проявлений заболевания на фоне проводимой терапии, либо при развитии рецидивов после лечения [7–9]. Эти рекомендации по порядку лабораторного обследования не распространяются на пациентов с ВЗК, которых необходимо тестировать на наличие Cd после завершения курса антибиотикотерапии, при тяжелом обострении болезни, при клинической неэффективности лечения [1, 8, 50]. Рутинное обследование на маркеры *C. Difficile* детей до 1–2 лет с жидким стулом эксперты считают нецелесообразным (частота бессимптомного носительства в этой группе достигает 85%), за исключением ситуаций, когда выявление других инфекционных и неинфекционных причин поражения ЖКТ не показало положительных результатов, а диарея самостоятельно не купировалась [10, 11].

Из инструментальных методов исследования при КДИ широко используют УЗИ органов брюшной полости. К косвенным признакам псевдомембранозного колита относят сглаженность гаустр, отек параколитической клетчатки, слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, инфильтрацию и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки [41–43]. Применение эндоскопических методов в диагностике КДИ должно быть ограничено из-за риска развития перфорации кишки [10]. Их следует проводить по строгим показаниям (при наличии четкой клинической картины в сочетании с отрицательными лабораторными тестами) либо в рамках дифференциального диагноза с другими заболеваниями толстой кишки [10, 41]. Рентгенографические данные не чувствительны и не специфичны для КДИ, поэтому имеют вспомогательное значение.

Лечение больных КДИ предусматривает, в первую очередь, отмену (по возможности) антибактериальных препаратов. Для пациентов с легкой

**Таблица 1. Современные схемы лечения КДИ**  
**Table 1. Contemporary patterns of CDI treatment**

| Форма тяжести  | Лечение  |
|--|--|
| Легкая, среднетяжелая без осложнений   | Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 ч 10 дней; метронидазол по 500 мг внутрь каждые 8 ч 10 дней  |
| Тяжелая без осложнений   | Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 ч 10–14 дней   |
| Тяжелая с осложнениями, фульминантная форма  | Ванкомицин 500 мг внутрь каждые 6 ч или через назогастральный зонд + метронидазол по 500 мг внутривенно каждые 8 ч; при кишечной непроходимости добавить ректальное введение ванкомицина 250 мг каждые 6 ч в ретенционной (удерживаемой) клизме при кишечной непроходимости  |
| Первый рецидив   | Ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 ч 10 дней (если использовался метронидазол для лечения первичного эпизода КДИ); ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-я неделя — 125 мг внутрь 4 раза в день 10–14 дней; 2-я неделя — 125 мг 2 раза в день; 3-я неделя — 125 мг 1 раз в сутки; далее еще 2–8 недель каждые 2–3-й день (если ванкомицин использовался для лечения первичного эпизода КДИ) |
| После второго рецидива в течение 30–90 дней или если состояние пациента значительно ухудшается после прекращения лечения | Ванкомицин, постепенно снижая дозу: 1-я неделя — 125 мг внутрь 4 раза в день 10–14 дней; 2-я неделя — 125 мг 2 раза в день; 3-я неделя — 125 мг 1 раз в сутки; далее еще 2–8 недель каждые 2–3-й день (если ванкомицин использовался для лечения первичного эпизода КДИ); ванкомицин 125 мг внутрь каждые 6 ч 10 дней, далее рифаксимин 400 мг 3 раза в день 20 дней                       |

диареей и нормальным или незначительно повышенным количеством лейкоцитов, не подверженных риску тяжелого заболевания или развития осложнений, прекращение приема антибиотиков может быть достаточным для устранения симптомов КДИ [7, 10]. В 10-летнем проспективном исследовании 908 пациентов с документированной диареей *C. difficile* 15% ответили только на прекращение приема антибиотиков [7, 51]. В остальных случаях показана адекватная этиотропная терапия. Она должна начинаться эмпирически, если ожидается существенная задержка лабораторного подтверждения (> 48 ч) или если у пациента клиника молниеносной формы КДИ [44, 49]. Препаратами выбора при лечении больных с КДИ являются ванкомицин и метронидазол [3–14]. Доза и продолжительность назначения препарата должны определяться тяжестью клинических проявлений, длительностью заболевания, наличием рецидивов и т. д. (табл. 1) [1, 3–14, 45, 49]. При выборе схем лечения следует учитывать, что частое и длительное применение метронидазола ассоциировано с потенциально необратимой нейротоксичностью [7]. В качестве альтернативных антибактериальных препаратов возможно использовать тейкопланина, тигециклина, рифаксимицина [3–12]. За рубежом эффективно используется фидаксомин (в России препарат не зарегистрирован).

В настоящее время вопрос назначения пробиотиков при лечении КДИ, по мнению экспертов, требует дальнейшего изучения [7, 51, 52]. Вместе с тем опубликованы достаточно убедительные данные о значительном снижении заболеваемости ААД при профилактическом назначении *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus GG* во время или после приема антибиотиков [6].

В отношении необходимости обязательной отмены ингибиторов протонной помпы, являющихся

фактором риска *Cd*-инфекции, единого мнения нет, однако прием ИПП у больного КДИ рекомендуется прекратить [6–11, 21]. При тяжелом и фульминантном течении КДИ показана консультация хирурга для решения вопроса о необходимости выполнения субтотальной колэктомии с сохранением прямой кишки [7–14, 45]. В случае развития тяжелых осложнений (перфорация кишки или токсический мегаколон) может возникнуть необходимость в тотальной колэктомии или разгрузочной илеостоме [7, 9–11].

В последнее время получил широкое распространение метод заместительной терапии — фекальная трансплантация. Новая методика показала свою высокую эффективность (до 90%) и безопасность [54]. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (2019 г.) проинформировало медицинских работников и пациентов о потенциальном риске развития серьезных или угрожающих жизни инфекций при фекальной трансплантации в результате передачи организмов с множественной лекарственной устойчивостью [55].

В настоящее время появились публикации о совершенно новом направлении терапии КДИ — использование моноклональных антител, направленных на нейтрализацию токсина В (безлотоксумаб) и токсина А (актоксумаб) *C. difficile* (препараты, не зарегистрированы в России). Возможность включения моноклональных антител в схему терапии КДИ находится на стадии рассмотрения экспертов [7, 8, 11].

Пациенты с КДИ в анамнезе должны быть предупреждены о наличии у них факторов риска рецидивов заболевания [5]. Антибактериальная терапия таким пациентам должна назначаться по строгим показаниям с использованием наиболее «безопасных» в отношении развития КДИ препаратов.

Специфическая профилактика КДИ не разработана. Неспецифические профилактические меры предусматривают использование индивидуальных средств защиты (халаты, перчатки) при работе с такими пациентами; при обработке рук предпочтение следует отдавать мытью рук с водой и мылом (споры *C. difficile* устойчивы к действию спиртосодержащих препаратов); больных следует размещать в отдельных палатах с индивидуальным туалетом для снижения риска распространения инфекции [9–12].

**Николаева И.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-0104-5895>

**Халиуллина С.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Муртазина Г.Х.**

<https://orcid.org/0000-0002-7491-963X>,

**Анохин В.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. — 2016. — № 26 (5). — С. 56–65.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. — 2015. — № 25 (1). — С. 48–65.
- Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2002. — № 3 (4). — С. 200–232.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant organism and *Clostridium difficile* infection (MDRO/CDI) module. — 2020. — URL: [http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro\\_cdadcurrent.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf)
- Guery B., Galperine T., Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments // *BMJ*. — 2019. — Vol. 366.
- Шелыгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI) // Колопроктология. — 2018. — № 3. — С. 7–23.
- Козлов Р.С., Шелыгин Ю.А., Веселов А.В. и др. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным *Clostridium difficile*, у детей и взрослых // *КМАХ*. — 2018. — № 20 (2). — С. 46–124.
- Guh A.Y., Kutty P.K. *Clostridioides difficile* Infection // *Ann Intern Med*. — 2018. — Vol. 169 (7). — P. 49–64.
- Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 5 (165). — С. 3–14.
- Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018. — № 3 (1). — С. 34–42.
- McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) // *Clin Infect Dis*. — 2018. — Vol. 66. — P. 987–994.
- Bouza E., Aguado J.M., Alcalá L. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesiology and Reanimation (SEDAR) // *Rev Esp Quimioter*. — 2020. — Vol. 33 (2). — P. 151–175.
- Rao K., Malani P.N. Diagnosis and Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infection in Adults in 2020 // *JAMA*. — 2020. — Vol. 323 (14). — P. 1403–1404.
- Tay H.L., Chow A., Ng T.M. et al. Risk factors and treatment outcomes of severe *Clostridioides difficile* infection in Singapore // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49794-7>
- Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes // *N Engl J Med*. — 2020. — Vol. 382. — P. 1320–1330.
- Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* // *Инфекционные болезни*. — 2015. — № 13 (3). — С. 81–86.
- Kurti Z., Lovasz B.D., Mandel M.D. et al. Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe // *World J. Gastroenterol*. — 2015. — Vol. 21 (22).
- Gerding D.N., Johnson S., Rupnik M. et al. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance // *Gut Microbes*. — 2014. — Vol. 5. — P. 1–13.
- Kazanowski M., Smolarek S., Kinnarney F. et al. *Clostridium difficile*: Epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities — A systematic review // *Tech. Coloproctol*. — 2014. — Vol. 18 (3). — P. 223–232.
- Lessa F., Gould C., McDonald L. Current status of *Clostridium difficile* Infection // *Clin. Infect. Dis*. — 2012. — Vol. 55. — P. 28–34.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // *Am. J. Gastroenterol*. — 2013. — Vol. 108 (4). — P. 478–498.
- Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem H.B. et al. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — P. 63–73.
- Khanna S., Pardi D.S. *Clostridium difficile* infection: management strategies for a difficult disease // *Ther. Advances in Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 7 (2). — P. 72–86.
- Mounsey A., Smith K.L., Reddy V.C. *Clostridioides difficile* Infection: Update on Management // *Am Fam Physician*. — 2020. — Vol. 101 (3). — P. 168–175.
- Lupse M., Flonta M., Cioara A. Predictors of First Recurrence in *Clostridium difficile*-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center // *J. Gastrointest Liver Dis*. — 2013. — Vol. 22 (4). — P. 397–403.
- Semenyuk E.G., Laning M.L., Foley J. et al. Spore Formation and Toxin Production in *Clostridium difficile* Biofilms // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9 (1). — P. 1–14.
- Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. Распространенность *Clostridium difficile* ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — № 19. — С. 268–274.
- Захарова Н.В., Филь Т.С. *C. difficile* и микробиота: как предупредить, диагностировать и лечить инфекцию // *Дневник казанской медицинской школы*. — 2014. — № 3 (6). — С. 53–58.
- O'Brien J.A., Lahue B.J., Caro J.J. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences // *Infect. Control & Hosp. Epidemiol. Cambridge University Press*. — 2007. — Vol. 28 (11). — P. 1219–1227.
- Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Treatment of *Clostridium difficile* infection // *Clin. Infect. Dis*. — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 32–42.
- Nelson R.L., Kelsey Ph., Leeman H. et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adult // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — Vol. 9. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4
- Burke E., Lamont J. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease // *Gut and Liver*. — 2014. — Vol. 8 (1). — P. 1–6.
- Turgeon D.K., Novicki T.J., Quick J. et al. Six Rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay // *J. Clin. Microbiol*. — 2003. — Vol. 41 (2). — P. 667–670.
- Yoldas O., Altindis M., Cufali D. et al. A diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *Balkan Med. J*. — 2016. — Vol. 33 (1). — P. 80–86.
- Russello G., Russo A., Sisto F. et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhoea and molecular characterization of clinical isolates // *New Microbiol*. — 2012. — Vol. 35. — P. 307–316.
- Benedek O., Podbielski A., Warnke P. Laboratory experience with the liaison analyzer in the diagnosis of *Clostridium difficile* -associated diarrhea // *Eur. J. Microbiol. Immunol*. — 2016. — Vol. 6 (3). — P. 215–218.
- Benes J., Husa P., Nyc O. et al. Diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection: Czech national guidelines // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek*. — 2014. — Vol. 20 (2). — P. 56–66.
- Norman J.M., Handley S.A., Baldrige M.T. et al. Disease-specific Alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease // *NIH Public Access*. 2016. — Vol. 160 (3). — P. 447–460.



39. Qin J., Li Y., Wang J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // Nature Publishing Group. — 2012. — Vol. 490 (7418). — P. 55–60.
40. Sambol S.P., Merrigan M.M., Lyster D. et al. Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease // Infect Immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 80–87.
41. Пинчук Т.П., Савельева Н.С., Титова Г.П. и др. Эндоскопическая диагностика псевдомембранозного колита у реанимационных больных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 10. — С. 13–16.
42. Демин А.А., Руднов В.А. Колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*, после операций по поводу рака толстой кишки // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 29–33.
43. Алексеечкина О.А., Дубров Э.Я., Владимиров Е.С. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2012. — № 2. — С. 29–35.
44. Drekonja D.M., Amundson W.H., DeCarolis D.D. et al. Antimicrobial use and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection // Am J Med. — 2011. — Vol. 124. — P. 1081–1087.
45. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Infection Control and Hospital Epidemiology. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 431–455.
46. Pillai A., Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults // Cochrane Database Syst Rev. — 2008. — Vol. 1.
47. Карпов И.А., Горбич Ю.Л., Соловей Н.В. и др. Инфекции, вызванные *Clostridium difficile*: подходы к диагностике и лечению. — Минск: БГМУ, 2014. — 36 с.
48. Point Prevalence Survey of Healthcare Associated infections and Antimicrobial use in European acute care hospitals, 2011–2012 // ECDC surveillance report. — 2013. — URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-0>
49. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults // Cochrane Database Syst Rev. — 2017, Mar 3. — Vol. 3. — P. CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
50. Issa M., Vijayapal A., Graham M.B. et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2007. — Vol. 5 (3). — P. 345–351.
51. Olson M.M., Shanholtzer C.J., Lee Jr. J.T. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991 // Infect Control Hosp Epidemiol. — 1994. — Vol. 15. — P. 371–381.
52. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 5.
53. Pattani R., Palda V.A., Hwang S.W. et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis // Open Med. — 2013. — Vol. 7. — P. 56–67.
54. Saha S., Mara K., Pardi D.S. et al. Durability Of Response To Fecal Microbiota Transplantation After Exposure to Risk Factors for Recurrence In Patients With *Clostridioides difficile* Infection // Clinical Infectious Diseases. — 2020. — URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1457>
55. Important Safety Alert Regarding Use of Fecal Microbiota for Transplantation and Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms. — 2019. — URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ЭКСПЕРТЫ ПРОСЛЕДИЛИ ЗА ПЕРЕДВИЖЕНИЯМИ ОПАСНЫХ БАКТЕРИЙ В БОЛЬНИЦЕ

Известно, что больница может быть рассадником опасных, устойчивых к антибиотикам бактерий. Последнее исследование показало: полы в больничных палатах загрязняются устойчивыми к антибиотикам бактериями в течение нескольких часов после поступления пациента, создавая путь передачи потенциально опасных организмов пациентам.

Эксперты проследили за путями заражения в больничных палатах 17 только поступивших пациентов, чтобы определить время и маршрут передачи бактерий. Перед тестированием комнаты

были тщательно очищены и продезинфицированы, и все пациенты не имели метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) и других опасных бактерий.

Далее специалисты наблюдали за взаимодействием пациентов с медицинским персоналом и портативным оборудованием, забирая мазки 1–3 раза в день у пациентов, с вещей, кроватей и других поверхностей, к которым часто прикасаются. Ученых также интересовал пол. Оказалось, почти в 50% палат нашли MRSA в первые сутки. Патогены — *C. difficile* и ванкомицин-резистентные энтерококки — были идентифицированы в 58% палат в течение четырех дней после госпитализации. Загрязнение часто начиналось с полов, но в конечном итоге переходило на постельные принадлежности и различные поверхности.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

УДК 577.182

**С.А. СЕМЕНОВ, Г.Р. ХАСАНОВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Факторы риска формирования резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам

**Контактная информация:****Семенов Сергей Александрович** — аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины**Адрес:** 420000, г. Казань, ул. Толстого, д. 6/30, **тел.:** +7-919-679-40-47, **e-mail:** sergejsemenov596@gmail.com

*Streptococcus pneumoniae* ответственен за широкий спектр заболеваний человека, зачастую имеющих тяжелое течение и серьезный прогноз. Растущая резистентность пневмококков к некоторым классам антибиотиков ограничивает возможности терапии пневмококковых инфекций. Исследование факторов, влияющих на формирование резистентности возбудителя к антибиотикам, важно для разработки стратегии противодействия данному явлению и для прогнозирования наличия резистентности микробов у конкретного больного при выборе препарата для эмпирической терапии. В данном обзоре представлены результаты исследований некоторых потенциальных факторов риска формирования резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам. Наиболее важным из них является предшествующий прием антибиотиков, особенно в течение последних нескольких месяцев. В качестве факторов, позволяющих прогнозировать факт колонизации локусов резистентными к антибиотикам штаммами пневмококков, рассматриваются также перенесенные ранее заболевания, предшествующий факт госпитализации и нозокомиальный характер пневмонии. Проживание в социальных учреждениях длительного ухода и посещение детьми организованных коллективов (школ и детских садов) также могут повышать риск колонизации респираторного тракта антибиотико-устойчивыми штаммами пневмококков. Частота выделения нечувствительных к тем или иным антибиотикам штаммов пневмококка характеризуется также широкой географической вариабельностью.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pneumoniae*, факторы риска антибиотикорезистентности, пневмококк, лечение антибиотиками.

(Для цитирования: Семенов С.А., Хасанова Г.Р. Факторы риска формирования резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 113-118)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-113-118

**S.A. SEMENOV, G.R. KHASANOVA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Risk factors for development of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics

**Contact details:****Semenov S.A.** — post-graduate student of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine**Address:** 6/30 Tolstoy St., Russian Federation, Kazan, 420000, **tel.:** +7-919-679-40-47, **e-mail:** sergejsemenov596@gmail.com

*Streptococcus pneumoniae* is responsible for a wide range of human diseases, often with a severe course and prognosis. The growing resistance of pneumococci to certain classes of antibiotics limits the treatment of pneumococcal infections. The study of factors that influence the formation of antibiotic resistance of the pathogen is important for developing a strategy to counter this phenomenon and for predicting the presence of microbial resistance in a particular patient when choosing a drug for empirical therapy. This review presents the results of studies of some potential risk factors for the formation of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. The most important of these is the previous administration of antibiotics, especially in the last few months. Previous diseases, previous hospitalization, and the nosocomial nature of pneumonia are also considered as factors that allow predicting the colonization of loci by antibiotic-resistant strains of pneumococci. Staying at long-term care facilities and attending organized groups (schools and kindergartens) may also increase the risk of colonization of the respiratory tract by antibiotic-resistant strains of pneumococci. The frequency of isolation of pneumococcus strains insensitive to certain antibiotics is also characterized by wide geographical variability.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, factors of antibiotic resistance, pneumococcus, treatment with antibiotics.



(For citation: Semenov S.A., Khasanova G.R. Risk factors for development of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 113-118)

*Streptococcus pneumoniae* — широко распространенный в человеческой популяции представитель условно-патогенной микрофлоры, вызывающий разнообразный спектр поражений, от заболеваний верхних дыхательных путей до пневмонии и других форм тяжелых генерализованных инфекций [1]. По данным ВОЗ, ежегодно у детей в возрасте до 5 лет регистрируется около 14,5 млн случаев тяжелых пневмококковых заболеваний (включая пневмонию, менингит и сепсис), из них 500 тыс. случаев — с летальным исходом [2]. Лечение пневмококковых инфекций зачастую сопряжено с рядом трудностей, в том числе в связи с ростом числа антибиотикорезистентных штаммов возбудителя.

Распространение резистентности микроорганизмов к антибиотикам — глобальная проблема современности. Так, в США от инфекций, обусловленных мультирезистентными патогенами, умирает 23 тыс. человек в год [3]. Во многих странах Европы распространенность штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину достигает 25–50%, а глобальная доля нечувствительных к пенициллину пневмококков оценивается в 33%. Доля пневмококков, резистентных к макролидам, превышает 20%, а в отдельных регионах, например в странах Азии и особенно в Китае, достигает 50–100% [1]. В США в 2017 г. было зарегистрировано около 31 тыс. случаев инвазивных пневмококковых заболеваний, 30% из которых вызвали штаммы, резистентные к одному и более антибиотикам [4]. Исследования распространенности антибиотикорезистентности микроорганизмов и факторов, на нее влияющих, крайне важны, отчасти и для определения тактики стартовой, эмпирической терапии инфекционных заболеваний, поскольку результаты исследований чувствительности к антибиотикам во многих медицинских организациях доступны не ранее, чем через 3 и более дней, а на амбулаторном этапе они обычно и вовсе не проводятся [5]. В данном обзоре актуализированы результаты исследования потенциальных факторов риска развития резистентности к антибиотикам для *Streptococcus pneumoniae*.

В одной из первых работ, посвященных исследованию данного вопроса, проведенном R. Pallares с соавт. в 1987 г. в Барселоне (исследование «случай-контроль») [6], у пациентов с пневмонией, вызванной резистентными к пенициллину G штаммами пневмококка, в сравнении с аналогичной группой пациентов, у которых были выявлены чувствительные к пенициллину штаммы, статистически значимо чаще встречались следующие факторы: эпизоды пневмонии в течение последнего года, лечение бета-лактамами антибиотиками в течение последних 3 месяцев, эпизоды госпитализации в последние 3 месяца, нозокомиальный характер пневмонии. В последующие годы изучалось влияние и других потенциальных факторов риска, таких как пол, раса, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.

#### Прием антибиотиков

Предшествующий прием антибиотиков признается наиболее важным прогностическим фактором развития носительства антибиотикорезистентных

штаммов каких-либо микроорганизмов, в том числе и пневмококков, что вполне объяснимо механизмами формирования антибиотикорезистентности [7–9]. При этом для прогнозирования наличия у человека антибиотикорезистентного штамма значение имеет класс антибиотика и время, прошедшее от предыдущего его приема.

Для прогнозирования риска наличия у человека штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, имеет, по-видимому, значение предыдущий прием препаратов именно данного класса.

Так, в исследовании «случай-контроль», проведенном J.P. Metlay и соавт. в США, показано, что прием макролидов в течение предшествующих 6 месяцев значимо влиял на развитие резистентности к данному классу антибиотиков (ОШ (отношение шансов) — 2,8; 95% ДИ (доверительный интервал) 1,4–5,8) [8]. Риск развития резистентности к макролидам повышался, хотя и не столь убедительно, также в случае приема препаратов данной группы в течение последних 6 недель (ОШ — 1,0003, 95% ДИ 1,0001–1,0004), что было продемонстрировано в исследовании «случай-контроль» с проведением многофакторного анализа S.E. Beekmann и соавт. [10].

Kansai CAPP Study Group проводила в Японии в 2003–2005 гг. исследование «случай-контроль» по определению риска носительства пневмококками генов резистентности к макролидам (*erm* и *mef*), и авторы исследования не выявили связи между приемом макролидов в последние 3 месяца до исследования и наличием у пневмококков генов резистентности [11].

По результатам исследования, проведенного в Торонто (Канада) в 1995–2002 гг., у лиц, принимавших в последние 3 месяца бета-лактамы антибиотиков и ко-тримоксазол, также чаще выделялись резистентные к макролидам штаммы пневмококка [12]. Данный факт может быть объяснен тем, что транспозоны пневмококков способны параллельно переносить гены резистентности к макролидам, пенициллинам и другим группам антибиотиков [3]. Подобный эффект был показан и в работе Kansai CAPP Study Group, где носительство одного из генов устойчивости к макролидам *mef* было связано с устойчивостью к пенициллину [11]. В то же время параллельная устойчивость к антибиотикам, как следствие носительства генов резистентности, является редким явлением, что и было показано в других работах [8, 10, 11, 13]. В то же время в исследовании S. Moreno и соавт., в котором изучалось влияние на формирование резистентности к эритромицину в течение периода 3 месяцев, предшествовавших исследованию, любых антибиотиков, без разделения на классы (исследование «случай-контроль») связь с развитием резистентности не установлена [13]. В исследованиях J.P. Metlay и соавт. [8] и S.E. Beekmann и соавт. [10] также не удалось выявить связь устойчивости к макролидам с приемом антибиотиков из групп фторхинолонов, пенициллинов и цефалоспоринов за последние 6 недель [10] и последние 6 месяцев [8].

Не менее противоречивые данные получены при изучении влияния приема антибиотиков на рези-



стентность пневмококков к фторхинолонам. Проведенный М.С. Isea-Реña и соавт. многофакторный анализ не выявил влияния приема фторхинолонов в последние 6 месяцев на частоту выделения резистентных к ним штаммов пневмококка [7]. Тем не менее в большинстве исследований такая связь установлена. В частности, в работе P.L. Ho и соавт. показано, что прием фторхинолонов в последние 12 месяцев увеличивает риск развития резистентности к ним пневмококков [14]; M.R. Jimenez и соавт. [15], H. Seok и соавт. [16], а также группа исследователей ANSORP [17] также продемонстрировали большую частоту выделения резистентных к фторхинолонам штаммов пневмококка у пациентов, имевших в анамнезе прием антибиотиков данной группы в течение предшествующих 3 месяцев (ОШ — 4,2; 95% ДИ 1,8–9,4 [15] и сОШ (скорректированное отношение шансов) — 3,22; 95% ДИ 1,05–9,85 [17], сОШ — 5,89; 95% ДИ 1,21–26,68 [16]). Аналогичные данные получили в своем исследовании O.G. Vanderkooi и соавт. [12].

Прием других групп антибиотиков, по-видимому, не влияет на формирование резистентности пневмококков к фторхинолонам, что, к примеру, было показано P.L. Ho и соавт. в отношении предшествующего приема бета-лактамов антибиотиков как в последние 6 недель, так и в течение последнего года [15], и M.R. Jimenez с соавт. [15], H. Seok с соавт. [16] и исследовательской группой ANSORP [17] в отношении предшествующего приема пенициллинов, цефалоспоринов и макролидов в последние 3 месяца.

Особый интерес представляют исследования устойчивости пневмококков к пенициллину. K.E. Arnold и соавт. в 1994 г. выявили связь между приемом бета-лактамов антибиотиков в предыдущие 3 месяца и выделением из тканей больных штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину; при этом наибольшая вероятность выделения таковых продемонстрирована для лиц, принимавших антибиотики в течение последнего месяца, предшествовавшего проведению исследования [18]. Рядом других исследователей также была обнаружена связь между наличием резистентных к пенициллину штаммов пневмококка и приемом бета-лактамов антибиотиков в течение предшествующего месяца [19, 20], 8 недель [21], 3 месяцев [6, 22–24] и 6 месяцев [25, 26]. В то же время по происшествии большего промежутка времени после приема антибиотика вероятность выявления резистентных к пенициллину штаммов пневмококка снижается. Так E. Ciftçi и соавт. не обнаружили связи между приемом антибиотиков в течение последних 12 месяцев и резистентностью выделенных от пациентов пневмококков к пенициллину [22].

Вероятнее всего, предшествующим приемом антибиотиков можно объяснить и выявленную отдельными исследователями связь частоты обнаружения резистентных к пенициллину штаммов пневмококка с предшествовавшими заболеваниями. Так, в исследовании типа «случай-контроль», проведенным Sentinel Working Group в Швейцарии в 1998–1999 гг., факторами риска колонизации верхних дыхательных путей антибиотикорезистентными штаммами пневмококка был один и более случаев остро го среднего отита за последние 12 месяцев (ОШ — 2,71, 95% ДИ, 1,90–3,87) [21], в исследовании J.J. Ruhe и соавт. — эпизоды инфекций верхних и нижних дыхательных путей в течение предшествующего года (сОШ — 5, 95% CI 1,6–15,6) [27], в

работе E. Ciftçi и соавт. — случаи ОРЗ в последний месяц [22].

Общеизвестен факт распространенности устойчивости многих микроорганизмов к действию ко-тримоксазола, что существенно ограничивает возможность его использования в настоящее время. Интересно, что исследования, проведенные в 1990-х гг. E. Melander и соавт. в Швеции [28] и J.L. Meunard и соавт. во Франции [29], продемонстрировали большую частоту выявления резистентных к пенициллину штаммов у лиц, принимавших ко-тримоксазол предшествующие 6 месяцев и 3 месяца соответственно. Позднее O.G. Vanderkooi и соавт. также выявили связь резистентности к пенициллину с приемом в последние 3 месяца пенициллина, ко-тримоксазола и азитромицина [12]. В исследованиях J.J. Ruhe и соавт. [26] и R. Pallares и соавт. [6] развитие перекрестной резистентности пневмококков к пенициллину после приема ко-тримоксазола, макролидов и фторхинолонов не была продемонстрирована.

Исследования, касающиеся формирования резистентности пневмококков к цефтриаксону, не выявили связи частоты выявления устойчивых к данному препарату штаммов с предшествующим приемом в течение последних 2–3 месяцев как бета-лактамов антибиотиков, так и антибиотиков из других групп [30, 31].

Нозокомиальный характер пневмококковой инфекции

Данный фактор признается важнейшим прогностическим фактором наличия антибиотикорезистентности пневмококков большинством исследователей, занимавшихся данной проблемой [6, 13, 14, 17, 25, 27, 30, 31]. Изучались как штаммы от пациентов с пневмонией [6, 13, 17], так и от пациентов с другими локализациями пневмококковой инфекции [14, 25, 30]. В одних исследованиях штаммы считались нозокомиальными в том случае, если заболевание возникало позднее трех дней от момента госпитализации пациента [6, 13], в других исследованиях критерии определения нозокомиальной инфекции не приведены.

Имеются также результаты исследований, не выявивших большую частоту антибиотикорезистентности в случае нозокомиальной пневмококковой инфекции [27, 31], однако в обоих работах это может быть объяснено малыми размерами выборок.

Предшествующая госпитализация

Связь предшествующей госпитализации с выделением антибиотикорезистентных пневмококков была продемонстрирована в ряде исследований «случай-контроль»: M.C. Isea-Реña и соавт. [7] (сОШ — 61,77,  $p = 0,001$ ), J.L. Meunard и соавт. [29] (сОР — 4,9, 95% ДИ 2,1–11,7), J. Aspa и соавт. [32] (сОШ — 1,75, 95% ДИ 1,05–2,91), P.L. Ho и соавт. [14] (ОШ — 4,6, 95% ДИ 1,7–12,3), M.I. Neuman и соавт. [9] (в модели устойчивости к пенициллину сОШ — 1,5, 95% ДИ 1,01–2,3; в модели устойчивости к цефалоспорином ОШ — 2,6, 95% ДИ 1,5–4,5), O.G. Vanderkooi и соавт. [12] (в модели устойчивости к левофлоксацину). Одновременно с этим ряд исследователей опровергают наличие такой связи [9, 22, 31]. Возможно, разногласия связаны с трудностями оценки независимого влияния предыдущих госпитализаций на резистентность пневмококков к антибиотикам ввиду того, что предшествующая госпитализация зачастую сочетается с наличием других факторов риска, таких, к примеру, как опыт приема антибиотиков и др. Результаты



многофакторного анализа, проведенного J.J. Ruhe с соавт. [26] и M.R. Jimenez с соавт. [15] не выявили независимого значимого влияния госпитализации на развитие антибиотикорезистентности к пенициллину и фторхинолонам соответственно. Тем не менее общеизвестно, что даже факт пребывания человека в условиях больничной среды несет в себе риск колонизации госпитальными штаммами микроорганизмов, поэтому данный вопрос требует дальнейшего исследования.

### Демографические факторы

Связь между полом и риском развития резистентности пневмококков к антибиотикам не обнаружена ни в одном исследовании с использованием многофакторного анализа [6–14, 16, 17, 19–31, 33–35, 37, 38]. В большей части работ с участием как взрослого, так и детского населения не подтверждена также роль возраста в развитии устойчивости пневмококков к антибиотикам [16, 20, 31, 33–35].

В то же время отдельные исследователи отмечают детский возраст как фактор риска выделения резистентных к антибиотикам штаммов пневмококка: возраст до 1 года — K. Muhlemann и соавт. [21], до 2 лет — J.D. Kellner и соавт. [19], до 5 лет — C. von Mollendorf и соавт. [30] и A.B. Давыдов и соавт. [36], до 6 лет — J.J. Ruhe и соавт. [26], до 15 лет — J.P. Bedos и соавт. [25]. J. Aspa и соавт. выявили связь между возрастом старше 65 лет и повышенным риском мультирезистентной пневмококковой пневмонии (сОШ — 1,48, 95% ДИ 1,02–2,18) [32].

J.P. Metlay с соавт. статистически значимо чаще выделяли антибиотикорезистентные штаммы пневмококка у людей, относящихся к испанскому этническому типу [8], а K.E. Arnold и соавт. — у представителей «белого» населения [18]. В других исследованиях роль этнических признаков в развитии антибиотикорезистентности не была выявлена [20, 26, 27].

Проживание взрослых в домах ухода (социальных учреждениях) или посещение детских садов детьми

Проживание в социальных учреждениях или посещение их ассоциируется с большим числом контактов и нахождением в закрытом пространстве, что теоретически может влиять на риск носительства антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и частоту вызванных ими заболеваний. Рядом авторов продемонстрирована убедительная связь проживания в домах ухода с выделением от резидентов антибиотикорезистентных штаммов пневмококка [7, 12, 14, 26, 32]. Другие исследователи наличие такой связи отрицают [8, 15, 19, 23, 25, 30]. Также неоднозначны результаты исследований детей, посещающих детские сады и школы: связь с выделением антибиотикорезистентных штаммов продемонстрирована в ряде работ [18, 21, 34] и в то же время отрицается в других исследованиях, изучавших резистентность пневмококков к пенициллину [20, 22, 24].

### Сопутствующие заболевания

Нет убедительных доказательств того, что заболевания и состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией, ассоциированы с частотой выделения антибиотикорезистентных штаммов пневмококка. Многофакторный анализ, проведенный в рамках исследования ANSORP, не выявил независимого влияния нейтропении, приема кортикостероидов и иных медикаментов иммуносупрессивного действия

на частоту выделения резистентных левофлоксацину штаммов пневмококка [17]. Не выявлена также связь приема препаратов иммунодепрессивного действия на резистентность пневмококков к цефтриаксону [31, 32, 37, 38]. Возможно, имеет значение продолжительность приема препаратов иммуносупрессивного действия. Так O.G. Vanderkooi выявили высокий уровень резистентности пневмококков к фторхинолонам пациентов, получавших многолетнее лечение кортикостероидами [12].

В ряде исследований была продемонстрирована большая частота выделения антибиотикорезистентных штаммов пневмококка у лиц с ВИЧ-инфекцией [7, 12, 25, 27, 32]; в других — связи ВИЧ — положительного статуса с антибиотикорезистентностью не было выявлено [8, 26, 37]. В ряде работ исследовалось влияние наличия онкологических и онкогематологических заболеваний на частоту выделения штаммов пневмококка, устойчивых к различным группам антибиотиков, и такая связь не была продемонстрирована [7, 8, 16, 17, 25, 31, 38].

По данным некоторых авторов, наличие хронической обструктивной болезни легких ассоциируется с высокой частотой выделения резистентных к фторхинолонам штаммов [14, 16]; аналогичные данные получены M.J. Choi и соавт. в отношении цефтриаксона [31]. В то же время многие исследования наличие такой связи опровергают [7, 8, 11, 13, 15, 17, 25, 26, 32, 37, 38]. S. Aliberti и соавт., проанализировав данные из нескольких стран, представили результаты многофакторного анализа, позволяющие говорить о высокой частоте выделения от пациентов с бронхиальной астмой штаммов пневмококка, устойчивых к пенициллину и макролидам (сОШ — 5,85, 95% CI 1,85–18,43 и сОШ — 3,36, 95% CI 1,06–10,61 соответственно) [33]. Аналогичные результаты получены и J. Aspa с соавт. [32].

В соответствии с результатами исследования ANSORP наличие цереброваскулярной болезни можно рассматривать как независимый значимый фактор, прогнозирующий наличие резистентности пневмококков к левофлоксацину (сОШ — 2,88, 95% ДИ 1,36–6,06) [17]. Влияния наличия хронических болезней сердца, печени, равно как и сахарного диабета на чувствительность выделяемых от пациентов штаммов пневмококков к тем или иным классам антибиотиков не выявлено [7, 8, 11, 16, 17, 25, 31, 32, 37, 38]. По данным M.J. Choi и соавт., у пациентов с хронической патологией почек чаще выделяются штаммы пневмококка, резистентные к цефтриаксону (сОШ — 9,1, 95% CI 1,2–70,5) [31]. Аналогичные данные получены A.S. Levin и соавт. в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококка (сОШ — 5,5, 95% CI 1,07–28,36) [37].

### Влияние курения и употребления алкоголя

M.C. Isea-Peña и соавт. в исследовании, проведенном в г. Мадриде с 2007 по 2011 гг., выявили, что курение более 1 пачки сигарет в день повышает риск инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной резистентными к левофлоксацину штаммами пневмококка (сОШ — 14,41,  $p = 0,016$ ) [7]. В других исследованиях связь курения с формированием антибиотикорезистентности не установлена [8, 11, 15, 17, 27, 31, 32].

Не выявлено также связи носительства резистентных штаммов с употреблением алкоголя [7, 11, 25, 26, 31, 32, 38]. Тем не менее, по данным недавнего исследования S. Aliberti и соавт., употребление алкоголя оказалось независимым и значимым факто-

ром риска пневмонии, обусловленной антибиотикорезистентными штаммами пневмококков [33].

#### Географическая распространенность

Проживание на некоторых территориях признается значимым прогностическим фактором наличия резистентности пневмококков к конкретным антибиотикам. В частности, при просмотре российской интернет-платформы AMRmap, позволяющей оценить распространенность антибиотико-устойчивых штаммов пневмококков в разных регионах страны, видны различия в уровнях устойчивости микроорганизмов разных городов России [39]. В работе S. Aliberti и соавт. показана разница между уровнями резистентности пневмококков в разных странах мира [33]. В исследовании J.P. Bédos и соавт. показана существенная разница в частоте выявления резистентных к пенициллину штаммов пневмококка в разных регионах Франции, например доля их составила 26% от всех выделенных пневмококков в регионе Лангедок-Руссильон, а в соседнем регионе Овернь — 3% [25]. В исследовании M.I. Neuman и соавт. частота выделения пенициллин-резистентных штаммов в Южном регионе США была значительно больше, чем в Северо-восточном регионе США (сОШ — 1,7, 95% ДИ 1,1–2,8) [9]. Подобное наблюдается и в ЮАР, что показано в работе C. von Mollendorf и соавт. [30].

#### Выводы

*Streptococcus pneumoniae* является одним из наиболее актуальных возбудителей бактериальных инфекций. Растущая резистентность пневмококков к некоторым классам антибиотиков ограничивает возможности терапии пневмококковых инфекций. Исследование факторов, влияющих на формирование устойчивости возбудителя к антибиотикам, важно для разработки стратегии противодействия данному явлению, а также для оценки вероятности того, что заболевание у данного больного может быть обусловлено резистентными штаммами микроорганизма. Последнее важно для выбора препарата эмпирической терапии до получения результатов исследований на антибиотикорезистентность.

По-видимому, наиболее важным фактором, повышающим вероятность колонизации тканей антибиотико-устойчивыми штаммами пневмококка, является предшествующий прием антибиотиков, особенно в течение последних нескольких месяцев. Достоточно убедительно это доказано в отношении приема макролидов, а также в отношении пенициллинов и препаратов фторхинолонового ряда.

Исследование влияния приема разных групп антибиотиков, имеющих разные мишени в микроорганизмах и, соответственно, разные механизмы резистентности [3], представляет интерес и для определения вероятной множественной резистентности пневмококка, но по результатам опубликованных на сегодняшний день исследований связь формирования резистентности к тем или иным антибиотикам с предшествующим приемом антибиотиков из других групп четко не прослеживается.

В качестве факторов, позволяющих прогнозировать факт колонизации тканей резистентными к антибиотикам штаммами пневмококков, рассматриваются также перенесенные ранее заболевания, предшествующий факт госпитализации и нозокомиальный характер пневмонии. Не только нахождение или непосредственная связь с лечебными учреждениями, но и связь с социальными учреждениями длительного ухода и посещение детьми

организованных коллективов (школ и детских садов) может ассоциироваться с риском колонизации антибиотикоустойчивыми штаммами пневмококков, хотя результаты исследования данного вопроса противоречивы. Для прогнозирования антибиотикорезистентности имеет значение и место проживания человека, поскольку частота выделения нечувствительных к тем или иным антибиотикам штаммов пневмококка характеризуется широкой географической вариабельностью.

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

**Семенов С.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-3437-832X>

**Хасанова Г.Р.**

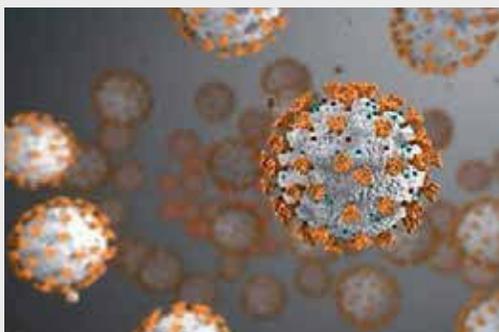
<https://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А. и др. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18, № 2. — С. 84–92.
2. World Health Organization. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000–2012 // Wkly Epidemiol. — 2013. — Vol. 88. — P. 173–180.
3. Kim L., McGee L., Tomczyk S. et al. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective // Clin Microbiol Rev. — 2016. — Vol. 29 (3). — P. 525–552.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease: Drug Resistance. 2020. Электронный ресурс: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/drug-resistance.html>.
5. Демина Ю.В. и др. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы: методические рекомендации: МР 4.2.0114-16. — 2017. — 63 с.
6. Pallares R., Gudiol F., Liñares J. et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci // N Engl J Med. — 1987. — Vol. 317 (1). — P. 18–22.
7. Isea-Peña M.C., Sanz-Moreno J.C., Esteban J. et al. Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* // Infection. — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 935–939.
8. Metlay J.P., Fishman N.O., Joffe M.M. et al. Macrolide resistance in adults with bacteremic pneumococcal pneumonia // Emerg Infect Dis. — 2006. — Vol. 12 (8). — P. 1223–1230.
9. Neuman M.I., Kelley M., Harper M.B. et al. Factors associated with antimicrobial resistance and mortality in pneumococcal bacteremia // J Emerg Med. — 2007. — Vol. 32 (4). — P. 349–357.
10. Beekmann S.E., Diekema D.J., Heilmann K.P. et al. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2006. — Vol. 25 (5). — P. 335–339.
11. Isozumi R., Ito Y., Ishida T. et al. Genotypes and Related Factors Reflecting Macrolide Resistance in Pneumococcal Pneumonia Infections in Japan // Journal of Clinical Microbiology. — 2007. — Vol. 45 (5). — P. 1440–1446.
12. Vanderkooi O. G., Low D. E., Green K. et al. Predicting Antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Infections // Clinical Infectious Diseases. — 2005. — Vol. 40. — P. 1288–1297.
13. Moreno S., García-Leoni M.E., Cercenado E. et al. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study // Clin Infect Dis. — 1995. — Vol. 20 (5). — P. 1195–1200.
14. Ho P.L., Tse W.S., Tsang K.W. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study // Clin Infect Dis. — 2001. — Vol. 32 (5). — P. 701–707.
15. Jiménez M.R., Bellido J.L., García Rodríguez J.A. Risk factors associated with colonization by pneumococci with reduced susceptibility to fluoroquinolones in adult outpatients // J Clin Microbiol. — 2005. — Vol. 43 (3). — P. 1193–1197.
16. Seok H., Kang C.I., Huh K. et al. Risk Factors for Community-Onset Pneumonia Caused by Levofloxacin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* // Microb Drug Resist. — 2018. — Vol. 24 (9). — P. 1412–1416.

17. Kang C.I., Song J.H., Kim S.H. et al. Risk factors for levofloxacin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumococcal pneumonia: a nested case-control study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2014. — Vol. 33 (1). — P. 55–59.
18. Arnold K.E., Leggiadro R.J., Breiman R.F. et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee // *J Pediatr.* — 1996. — Vol. 128 (6). — P. 757–764.
19. Kellner J.D., Ford-Jones E.L. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. Toronto Child Care Centre Study Group // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 1999. — Vol. 153 (5). — P. 495–502.
20. Koliou M.G., Andreou K., Lamnisis D. et al. Risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children // *BMC Pediatr.* — 2018. — Vol. 18 (1). — P. 144–154.
21. Mühlemann K., Matter H.C., Täufer M.G. et al. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998–1999 // *J Infect Dis.* — 2003. — Vol. 187 (4). — P. 589–596.
22. Ciftçi E., Doğru U., Aysev D. et al. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children // *Pediatr Int.* — 2001. — Vol. 43 (4). — P. 385–390.
23. Dejthevaporn C., Vibhagool A., Thakkinian A. et al. Risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* acquisition in patients in Bangkok // *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* — 2000. — Vol. 31. — P. 679–683.
24. Regev-Yochay G., Raz M., Shainberg B. et al. Independent risk factors for carriage of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* // *Scand J Infect Dis.* — 2003. — Vol. 35 (4). — P. 219–222.
25. Bédos J.P., Chevret S., Chastang C. et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey // *Clin Infect Dis.* — 1996. — Vol. 22 (1). — P. 63–72.
26. Ruhe J.J., Myers L., Mushatt D. et al. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup // *Clin Infect Dis.* — 2004. — Vol. 38 (4). — P. 508–514.
27. Ruhe J.J., Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance // *Clin Infect Dis.* — 2003. — Vol. 36 (9). — P. 1132–1138.
28. Melander E., Mölsted S., Persson K. et al. Previous antibiotic consumption and other risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 1998. — Vol. 17 (12). — P. 834–838.
29. Meynard J.L., Barbut F., Blum L. et al. Risk factors for isolation of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin G from patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin Infect Dis.* — 1996. — Vol. 22 (3). — P. 437–440.
30. Von Mollendorf C., Cohen C., de Gouveia L. et al. Factors associated with ceftriaxone nonsusceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: analysis of South African national surveillance data, 2003 to 2010 // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2014. — Vol. 58 (6). — P. 3293–3305.
31. Choi M.J., Noh J.Y., Cheong H.J. et al. Spread of ceftriaxone non-susceptible pneumococci in South Korea: Long-term care facilities as a potential reservoir // *PLoS One.* — 2019. — Vol. 14 (1). — P. e0210520.
32. Aspa J. and on behalf of The Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pneumococcal Pneumonia // *Infectious Disease in Clinical Practice.* — 2008. — Vol. 16 (6). — P. 368–375.
33. Aliberti S., Cook G.S., Babu B.L. et al. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia // *J Infect.* — 2019. — Vol. 79 (4). — P. 300–311.
34. Nguyen H.A.T., Fujii H., Vu H.T.T. et al. An alarmingly high nasal carriage rate of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F non-susceptible to multiple beta-lactam antimicrobials among Vietnamese children // *BMC Infect Dis.* — 2019. — Vol. 19 (1). — P. 241–251.
35. Tsai H.Y., Lauderdale T.L., Wang J.T. et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis on risk factors for penicillin non susceptibilities // *J Microbiol Immunol Infect.* — 2013. — Vol. 46 (5). — P. 345–351.
36. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л. и др. Чувствительность к антибиотикам и связь с серотипами штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей с острым средним отитом и острым синуситом в Беларуси // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2018. — Т. 20, № 3. — С. 206–215.
37. Levin A.S., Sessegolo J.F., Teixeira L.M. et al. Factors associated with penicillin non susceptible pneumococcal infections in Brazil // *Braz J Med Biol Res.* — 2003. — Vol. 36. — P. 807–813.
38. Kim B.N., Bae L.G., Kim M.N. et al. Risk factors for penicillin resistance and mortality in Korean adults with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2002. — Vol. 21 (1). — P. 35–42.
39. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2017. — Т. 19, № 2. — С. 84–90.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ЗАРАЖЕНИЕ COVID-19 ПРОИСХОДИТ БЫСТРЕЕ, ЧЕМ ВЫ ДУМАЕТЕ

Исследование показало, что заразиться можно даже после очень короткого контакта с вирусоносителем. Если в прошлом руководящие принципы предписывали изоляцию для тех, кто находился рядом с пациентом в течение как минимум 15 минут, то обновленные рекомендации говорят о совокупном времени воздействия, а не о времени непрерывного воздействия.

Под наблюдением у эпидемиологов оказались заключенные в тюрьмах. Там-то и выяснилось, что вирус COVID-19 стойкий и липкий. Тюремщики на общей территории носили и маски, и

перчатки и общались не более 15 минут. Как потом оказалось, внутри своих камер заключенные находились без масок. Некоторые контакты длились не более минуты. В совокупности за смену таких контактов было много. Симптомы у одного из надзирателей проявились через несколько дней. Он потерял обоняние и вкус, страдал от насморка, кашля, одышки и головных болей.

Источник: MIGnews.com



УДК 578:616-053.5

**Р.А. ИВАНОВА<sup>1,2,3</sup>, Н.В. СКРИПЧЕНКО<sup>1,3</sup>, Т.В. ВИШНЕВСКАЯ<sup>4</sup>, Л.Н. ИСАНКИНА<sup>4</sup>, Л.А. ПРУДОВА<sup>4</sup>,  
О.П. ПИРАТОВА<sup>4</sup>, Ю.А. МИНЕНКО<sup>4</sup>, Л.Я. КАЦИЕВА<sup>4</sup>, М.Л. МАЙЗЕЛЬС<sup>4</sup>, М.А. ШАКМАЕВА<sup>4</sup>, Ю.В. СТАРЦЕВА<sup>4</sup>,  
М.К. ГАЙДУК<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, г. Санкт-Петербург

## COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты

### Контактная информация:

**Иванова Регина Анатольевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

**Адрес:** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9; **тел.:** +7-921-786-29-50; **e-mail:** reg-iv@mail.ru

*Пандемия новой коронавирусной инфекции в мире, в том числе и в России, явилась основанием для детального анализа особенностей заболевания у детей, госпитализированных в единственный профильный стационар Санкт-Петербурга.*

**Цель исследования** — провести анализ клинико-эпидемиологических данных и подходов к терапии COVID-19 у детей на основании функционирования профильного инфекционного стационара, который первым в таком мегаполисе, как Санкт-Петербурге, был развернут для работы с новой коронавирусной инфекцией с января 2020 г. по настоящее время.

**Материал и методы.** На основе ретроспективного сплошного одноцентрового исследования проанализировано 206 медицинских карт стационарных больных детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся на лечении в инфекционном боксовом отделении № 7 ДГКБ№5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга с диагнозом COVID-19 за период с марта по июнь 2020 г. Обязательным критерием отбора было лабораторное подтверждение диагноза COVID-19 — положительный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных и орофарингеальных мазках. Статья носит описательный характер.

**Результаты.** Выявлено, что среди заболевших преобладали дети старше 3 лет (71,5%,  $n = 147$ ). Преваляровал семейный контакт со взрослыми (54,9%,  $n = 113$ ). Диагноз COVID-19 — ОРВИ был поставлен у 81,4% ( $n = 168$ ) детей, пневмония диагностирована в 18,6% ( $n = 38$ ) случаев, причем в 1,9% ( $n = 4$ ) случаев была бессимптомной. Преобладали легкие формы заболевания (76,2%,  $n = 157$ ), тяжелые имели место лишь у 1,9%, ( $n = 4$ ) пациентов. В 30,7% ( $n = 63$ ) случаев имела место поздняя (на второй неделе заболевания) госпитализация больных в стационар. Установлено, что в клинической картине доминировала лихорадка (78,6%,  $n = 162$ ), продолжительность которой свыше 5 дней, в 22,3% ( $n = 46$ ) случаев, гиперемия зева — 84,5% ( $n = 174$ ), режущий кашель — 51,2% ( $n = 105$ ), симптомы кишечной дисфункции — 19,4% ( $n = 40$ ), аносмия — 9,9% ( $n = 20$ ), экзантема — 7,8% ( $n = 16$ ), боли за грудиной — 9,9% ( $n = 20$ ). В лечении детей использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b, умифеновир, лопинавир / ритонавир, антикоагулянты, макролиды, цефалоспорины. У всех пациентов на фоне терапии отмечена выраженная положительная динамика с благоприятным исходом. Все больные были выписаны с клиническим выздоровлением. У 84,4% ( $n = 174$ ) больных отмечена санация носо- и ротоглотки в стационаре, причем в 62,1% ( $n = 128$ ) случаев имело место прекращение выделения вируса на 10–12 день, в остальных случаях через 2–4 недели.

**Выводы.** COVID-19 у детей в мегаполисе имеет особенности по сравнению с другими ОРВИ, однако принципы терапии являются схожими и предполагают учет тяжести заболевания и раннее начало этиотропного лечения с использованием имеющегося арсенала препаратов с противовирусным действием, разрешенных к применению у детей и имеющих доказательную базу, что подтверждено в данном исследовании.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная инфекция, пневмония, дети.

(Для цитирования: Иванова Р.А., Скрипченко Н.В., Вишневская Т.В., Исанкина Л.Н., Прудова Л.А., Пиратова О.П., Миненко Ю.А., Кациева Л.Я., Майзельс М.Л., Шакмаева М.А., Старцева Ю.В., Гайдук М.К. COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 119-127)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-119-127

R.A. IVANOVA<sup>1,2,3</sup>, N.V. SKRIPCHENKO<sup>1,3</sup>, T.V. VISHNEVSKAYA<sup>4</sup>, L.N. ISANKINA<sup>4</sup>, L.A. PRUDOVA<sup>4</sup>, O.P. PIRATOVA<sup>4</sup>, Yu.A. MINENOK<sup>4</sup>, L.Y. KATSIEVA<sup>4</sup>, M.A. MAYZELS<sup>4</sup>, M.A. SHAKMAEVA<sup>4</sup>, Yu.V. STARTSEVA<sup>4</sup>, M.K. GAIDUK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scientific-clinical Center of Children's Infectious Diseases, Saint Petersburg

<sup>2</sup>First Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg

<sup>3</sup>Saint Petersburg State pediatric Medical University, Saint Petersburg

<sup>4</sup>Children's Municipal Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg

## COVID-19 in children in a megalopolis: clinical, epidemiological and therapeutic aspects

### Contact details:

Ivanova R.A. — PhD (medicine), Researcher of the Department of Congenital Infectious Pathology, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology

Address: 9 Professor Popov St., Russian Federation, Saint Petersburg, 197022, tel.: +7-921-786-29-50, e-mail: reg-iv@mail.ru

*The pandemic of a new coronavirus infection in the world, including in Russia, was the basis for a detailed analysis of the disease features in children hospitalized in the only specialized hospital in Saint Petersburg.*

**The purpose** — is to analyze clinical and epidemiological data and approaches to the treatment of COVID-19 in children based on the functioning of the specialized infectious hospital, which was the first in such a megalopolis as Saint Petersburg to be deployed to work with the new coronavirus infection from January 2020 to the present.

**Material and methods.** Based on a retrospective continuous single-center study, we analyzed 206 medical records of inpatient children aged 0 to 18 years who were treated in the Infectious Department № 7 of the Filatov municipal hospital № 5 in Saint Petersburg with a diagnosis of COVID-19 from March to June 2020. The mandatory selection criterion was laboratory confirmation of the COVID-19 diagnosis — a positive result of PCR of SARS-Cov-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal smears. The article is descriptive in nature.

**Results.** It was found that children older than 3 years prevailed among the patients (71,5%,  $n = 147$ ). Family contact with adults prevailed (54,9%,  $n = 113$ ). COVID-19-ARVI was diagnosed in 81,4% ( $n = 168$ ) of children, pneumonia was diagnosed in 18,6% ( $n = 38$ ) of cases, and in 1,9% ( $n = 4$ ) of cases it was asymptomatic. Mild forms of the disease prevailed (76,2%,  $n = 157$ ), severe ones occurred only in 1,9% ( $n = 4$ ) of patients. In 30,7% ( $n = 63$ ) of cases, patients were admitted to a hospital late (in the second week of the disease). It was found that the clinical picture was dominated by fever (78,6%,  $n = 162$ ), which lasted more than 5 days in 22,3% ( $n = 46$ ) of cases, pharyngeal hyperemia — 84,5% ( $n = 174$ ), cough — 51,2% ( $n = 105$ ), symptoms of intestinal dysfunction — 19,4% ( $n = 40$ ), anosmia — 9,9% ( $n = 20$ ), exanthema — 7,8% ( $n = 16$ ), sternal pain — 9,9% ( $n = 20$ ). Recombinant interferon alpha-2b, umifenovir, lopinavir/ritonavir, anticoagulants, macrolides, and cephalosporins were used in the treatment of children. All patients showed positive dynamics with favorable outcome after treatment. All patients were discharged with clinical recovery. In 84,4% ( $n = 174$ ) of patients sanitation of nasopharynx and fauces took place in hospital, in 62,1% ( $n = 128$ ) of cases virus discharge took place on the 10–12 day, in other cases after 2–4 weeks.

**Conclusion.** COVID-19 in children in a megalopolis has specific features compared with other ARVIs, but therapy principles are similar, implying taking into account the disease severity and early start of etiotropic treatment with the whole range of available antiviral drugs allowed for children and having an evidential basis, which was confirmed in the present research.

**Key words:** SARS-COV-2, COVID-19, coronavirus infection, pneumonia, children.

(For citation: Ivanova R.A., Skripchenko N.V., Vishnevskaya T.V., Isankina L.N., Prudova L.A., Piratova O.P., Minenok Yu.A., Katsieva L.Y., Mayzels M.A., Shakmaeva M.A., Startseva Yu.V., Gaiduk M.K. COVID-19 in children in a megalopolis: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 119-127)

В настоящее время острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются социально значимой проблемой человечества. Связано это, в первую очередь, с высокой заболеваемостью. В России ежегодно ОРВИ переносит 20% населения страны, дети болеют в 3 раза чаще, чем взрослые и являются основными источниками заболевания [1, 2]. Стабильно высокая заболеваемость ОРВИ связана как с большим количеством возбудителей — порядка 200 инфекционных агентов, так и с выявлением новых возбудителей и новых штаммов. В последние десятилетия выделены новые вирусы — метапневмовирус, бокавирус и др. Благодаря изменению

структуры поверхностных антигенов человечество постоянно сталкивается с новыми штаммами вируса гриппа, которые вызывают эпидемии и пандемии во всем мире. С 2000-х гг. впервые новые коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV, отнесенные к числу особо опасных, доказали свою принадлежность, поскольку явились причиной эпидемии атипичной пневмонии с высокой летальностью, в первую очередь у взрослых. 2020 г. ознаменовался развитием очередной пандемии, вызванной одним из респираторных вирусов.

В конце 2019 г. в КНР произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань



(провинция Хубэй). В февраля 2020 г. инфекции присвоили официальное название — COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [3, 4]. Из-за быстрого и глобального распространения заболевания во многих странах мира 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [4–6]. Среди всех регионов мира первое место по числу выявленных случаев заболевания и летальных исходов занимает Американский регион. Высокий уровень заболеваемости и летальности отмечается в тех странах, где изоляционно-ограничительные мероприятия были введены с запозданием или в неполном объеме (Италия, Испания, США, Великобритания) [4]. Начиная с первых недель регистрации инфекции, было обращено внимание на тот факт, что удельный вес детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем взрослых. В очагах инфекции дети болели реже, у них преобладали бессимптомные и легкие формы, и значительно реже встречались осложнения и неблагоприятные исходы [6–11]. В США у детей с COVID-19 госпитализация потребовалась только 1,6–2,5% пациентов, причем необходимости в оказании реанимационной помощи не было [4]. По имеющимся на сегодня данным, дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% — в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В России на детей приходится 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19 [4, 8]. Причина редкой заболеваемости и легкого течения COVID-19 у детей неясна и, возможно, связана с целым рядом факторов [12]. Среди них возрастные особенности иммунного ответа (в первую очередь — врожденного иммунитета), более здоровые дыхательные пути, возрастные особенности функционирования ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2), который коронавирусы используют в качестве клеточного рецептора [12, 13]. Все это требует дальнейшего серьезного изучения. Анализ же клинических проявлений показал, что наиболее типичные симптомы COVID-19 у взрослых — температура, кашель, одышка, anosmia, у детей также развиваются, но встречаются реже [4, 8, 14]. Вирусная пневмония развивается не часто. В то же время у детей пневмония, также как и у взрослых, может протекать без каких-либо клинических проявлений [4, 6, 8, 12, 15]. В клинике доминирует лихорадка и катаральный синдром, чаще развиваются кишечные проявления. Выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель [8, 12, 15, 16]. Тяжелое течение болезни отмечается в среднем в 1% случаев, чаще всего у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [4, 8, 12, 15]. Еще одной отличительной особенностью COVID-19 у детей является недавно описанное у пациентов в США, Великобритании и других европейских странах новое опасное проявление заболевания, встречающееся только у детей, это мультисистемный воспалительный синдром, возникающий на поздних сроках заболевания. Он напоминает по клиническим симптомам синдром Кавасаки, но в отличие от него протекает с развитием шока и встречается у детей любого возраста, в том числе старше 5 лет [8, 17]. Поэтому, несмотря на всю легкость новой коронавирусной инфекции у детей, возможны тяжелые, а в крайне редких случаях и летальные случаи заболевания. Все это требует соблюдения основного подхода к терапии COVID-19 — лечение должно начинаться до развития тяжелых проявлений и осложнений инфекции [4, 8]. Принципы терапии соответствуют

стандартам лечения ОРВИ другой этиологии [2, 8]. Однако подход к специфической терапии особый. Основные этиотропные средства, которые были рекомендованы для терапии у детей, являются рекомбинантный интерферон альфа, лопинавир / ритонавир, гидроксихлорохин, умифеновир, осельтамивир, рибавирин, иммуноглобулин человеческий нормальный [2, 4, 7, 8, 13, 15]. Минздрав России обращает внимание, что ни один из препаратов сегодня не зарегистрирован для применения у детей с инфекцией COVID-19, поэтому важно, чтобы лечение скорректировал врач, исходя из возраста ребенка, тяжести заболевания, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, удобства лекарственной формы [8, 15].

Еще одной отличительной особенностью COVID-19 от других ОРВИ у детей является эпидемиологическая картина заболевания. Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми [4, 7, 8, 14]. Роль детей в распространении инфекции не ясна. Следует учитывать, что дети могут быть носителями вируса, не имея никаких проявлений инфекции, или иметь минимальную клиническую картину. Это позволяет предположить, что многие случаи коронавирусной инфекции среди наиболее молодого населения остаются не выявленными из-за атипичной клинической картины [6, 12]. А значит, вероятно, дети могут играть важную роль в распространении болезни или в дальнейшем создать основной потенциал для продолжения пандемии [12, 16].

**Цель исследования** — провести анализ клинико-эпидемиологических данных и подходов к терапии COVID-19 у детей на основании функционирования профильного инфекционного стационара, который первым в таком мегаполисе, как Санкт-Петербург, был развернут для работы с новой коронавирусной инфекцией с января 2020 г. по настоящее время. Опыт работы этого отделения является важным для формирования стратегии диагностики и подходов к терапии COVID-19 у детей.

#### **Материал и методы**

На основе ретроспективного сплошного одноцентрового исследования проанализировано 206 медицинских карт стационарных больных детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся на лечении в инфекционном боксовом отделении № 7 ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова мегаполиса Санкт-Петербурга с диагнозом COVID-19 за период с марта по июнь 2020 г. Обязательным критерием отбора было лабораторное подтверждение диагноза COVID-19 — положительный результат ПЦР РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных и орофарингеальных мазках. Определение специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителя в мазках из верхних дыхательных путей проводились в лаборатории особо опасных и вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербурге методом ПЦР (набор реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦР-2019-nCoV-RG»). Детям проводилось от 3 до 5 повторных исследований в зависимости от диагноза и длительности вирусывыделения.

Проведен анализ тяжести течения заболевания в зависимости от возраста, основных клинических проявлений, эпидемиологических особенностей COVID-19 у детей. Описана терапия в зависимости

**Таблица 1. Распределение больных COVID-19 по возрасту (n = 206)****Table 1. Distribution of COVID-19 patients by age (n = 206)**

| Возраст                 | Распределение пациентов |      |
|-------------------------|-------------------------|------|
|                         | Абсолютное значение     | %    |
| дети первого года жизни | 18                      | 8,7  |
| с 1 до 3 лет            | 41                      | 19,9 |
| с 3 до 12 лет           | 75                      | 36,4 |
| старше 12 лет           | 72                      | 35,0 |

от тяжести заболевания, продолжительность стационарного лечения, длительность вирусыведения.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялись с использованием ПК и приложения Microsoft Office Excel. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа с использованием модуля Excel Анализ данных: вычисление средних величин (Mean), среднего квадратического отклонения (StD), медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1, Q3). Статистическую значимость различий в сравнительных выборках оценивали при помощи t-критерия Стьюдента при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что среди госпитализированных детей с COVID-19 преобладали больные старше трех лет: 147 пациентов (71,4%) против 59 пациентов (28,6%) до 3 лет (табл. 1).

Средний возраст соответствовал Me — 10,2 [3,4; 15,6] года. В подавляющем большинстве случаев был установлен диагноз COVID-19 — ОРВИ — у 81,6% (n = 168) детей. Диагноз COVID-19 — пневмония зарегистрирован у 18,4% (n = 38) детей, причем у 16,5% (n = 34) детей пневмония протекала с клиническими проявлениями и лишь у

1,9% детей (n = 4) — бессимптомно. Большинство больных переносило легкую форму заболевания — 76,2% (n = 157) детей, среднетяжелую форму — 21,9% (n = 45) детей, тяжелую — 1,9% (n = 4) детей. В результате анализа тяжести заболевания в зависимости от возраста установлено, что легкие формы преобладали во всех возрастных группах в целом, чаще развивались у детей более старшего возраста. У подростков (дети старше 12 лет) легкие формы составили 79% (n = 57) от всех форм COVID-19, диагностированных в этом возрасте, у дошкольников и младших школьников (дети с 3 до 12 лет) — 73% (n = 55), у детей младшего возраста (дети с 1 до 3 лет) — 68% (n = 28). Однако наибольшее количество легких форм отмечено у детей грудного возраста: у 17 (94%) больных из 18 госпитализированных. Соответственно, обратная ситуация выявлена по частоте среднетяжелых форм — чем младше ребенок, тем чаще выявляли данную форму заболевания: среди детей младшего возраста их было 29% (n = 12), среди дошкольников и школьников — 25% (n = 19), среди подростков — 20% (n = 14). У детей раннего возраста среднетяжелая форма не встречалась. Тяжелые формы развивались крайне редко, в каждой возрастной группе было выявлено по 1 ребенку. Однако, учитывая, что детей первых трех лет жизни поступало в 2–4 раза меньше, процент тяжелых форм был наибольшим у детей раннего (6%, n = 1) и младшего (3%, n = 1) возраста, у остальных детей тяжелые формы составили 1% (n = 1) (рис. 1).

Основным критерием среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 является пневмония [4, 6, 8, 15]. Среди госпитализированных детей пневмония диагностирована у 18,4% (n = 38) больных COVID-19. Из них 76% (n = 29) детей с диагнозом COVID-19 — пневмония составили больные старше 3-х лет (39%, n = 15) и подростки (37%, n = 14). Детей младшего (22%, n = 8) и раннего (3%, n = 1) возраста было значительно меньше. Наибольшее число пневмоний было у детей старшего возраста, так как и детей этого возраста было больше. Проведенный авторами дальнейший анализ позволил установить, что риск развития пневмонии у госпитализированных больных старше одного года не нарастает с возрастом. Частоты диагностированной пневмонии у детей трех старших возрастных групп оказались близкими и статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ). Из числа детей в возрасте старше 12 лет — 20%

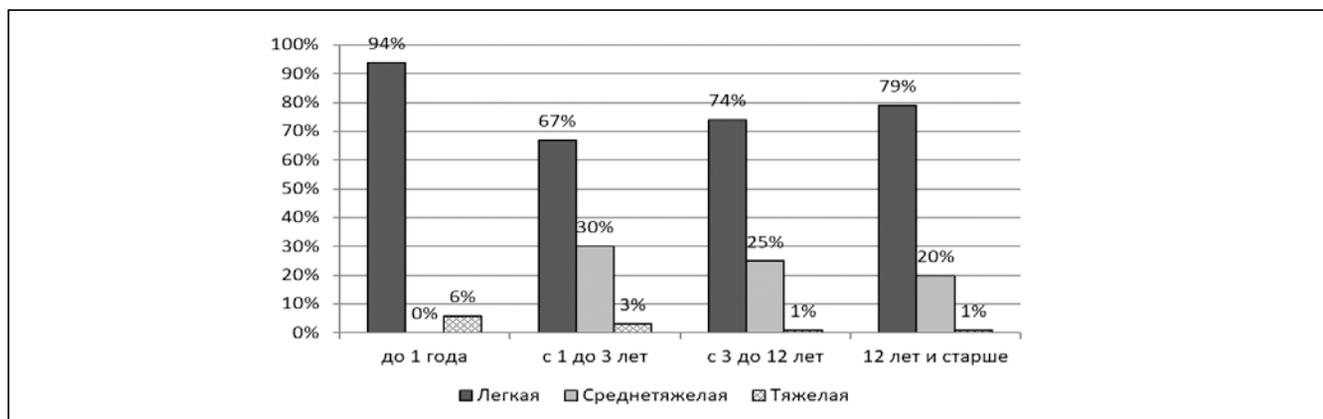
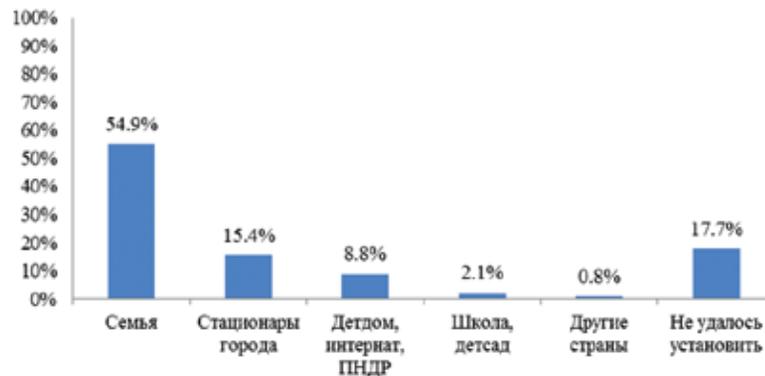
**Рисунок 1. Распределение детей изучаемых возрастных групп по степени тяжести COVID-19 (n = 206)****Figure 1. Distribution of the children of the studied age groups by the severity of COVID-19 (n = 206)**



Рисунок 2.  
Источник заражения детей SARS-COV-2 (n=206)



**Рисунок 2. Источник заражения детей SARS-COV-2 (n = 206)**  
**Figure 2. Source of contamination of children with SARS-COV-2 (n = 206)**

(n = 14), в возрасте от 3 до 12 лет — 21% (n = 16), в возрасте от 1 до 3 лет — 22% (n = 9). За исключением детей раннего возраста, где был всего один ребенок с пневмонией (6%, n = 1), имеющий тяжелое течение на фоне бронхолегочной дисплазии (БЛД) и респираторно-синцитиальной инфекции. Бессимптомное течение пневмонии у детей встречалось редко — 11% (n = 4) от всех пневмоний и только у больных старше трех лет.

У 71,8% (n = 148) детей была выявлена сопутствующая патология. В первую очередь это касалось фоновых заболеваний, характерных для детского возраста, со стороны ЦНС: перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС), задержка психомоторного развития (ЗПМР), ДЦП, эпилепсия — 14,6% (n = 30) от всех детей, аллергических заболеваний (6,7%, n = 14). В настоящее время вирусные инфекции нередко имеют смешанную этиологию. COVID-19 сочетался с другими респираторными вирусными инфекциями в 10,2% (n = 21) случаев, с острыми кишечными инфекциями — в 6,7% (n = 14) случаев, с различными инфекционными заболеваниями (коклюш, боррелиоз, микоплазменная инфекция, пневмококковая инфекция, герпетическая инфекция) в 4,9% (n = 10) случаев. У 7,8% (n = 16) детей с COVID-19 была выявлена инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), у 3,9% (n = 8) детей — острый средний отит или синусит. Сопутствующая патология, приводящая к развитию крайне тяжелых заболеваний у взрослых, у детей встречалась редко, но также является важным фактором развития более тяжелых форм: эндокринные заболевания (сахарный диабет у 1 ребенка, ожирение у 6 детей), врожденный иммунодефицит у 1 ребенка, онкологические заболевания у 2 детей, БЛД у 1 ребенка.

На основании проведенного исследования установлено, что эпидемиологический анамнез при коронавирусной инфекции отличался от других ОРВИ. Большинство детей — (54,9%, n = 113) имело семейный контакт по COVID-19 с взрослыми. Известно, что при других ОРВИ дети являются основными источниками заболевания в семье [1, 2]. Четверть больных имела контакт в стационарах города (15,6%, n = 32) и в детских социальных учреждениях — детдомах, интернатах, ПНДР (8,8%, n = 18). Редкие случаи контактов в школе и детсаду (1,9%, n = 4) и в других странах (1,0%, n = 2) связаны, в первую очередь, с введенными карантинными мероприятиями в нашей стране. Обращает на себя

внимание большой процент госпитализированных детей (17,7%, n = 37), у которых контакт установить не удалось (рис. 2).

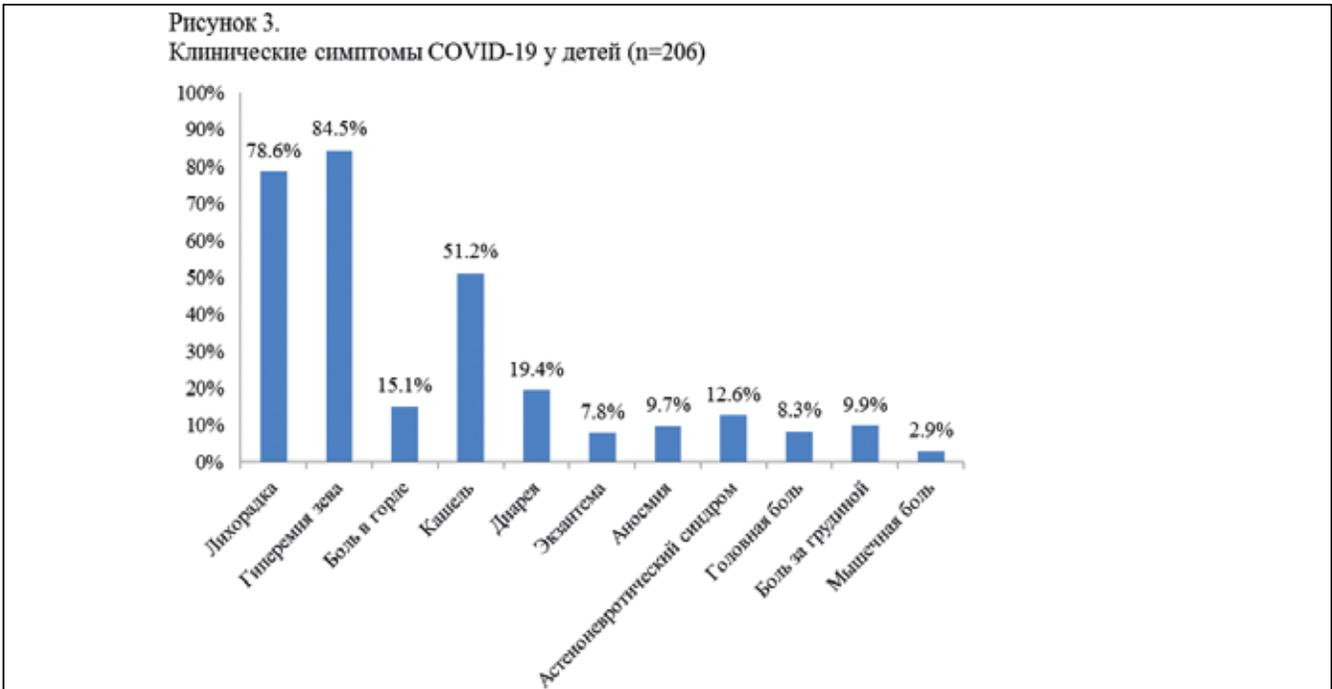
Госпитализация в стационар на ранних сроках заболевания, в первые двое суток, наблюдалась менее чем у половины больных COVID-19 — 42,6% (n = 88) детей. К концу первой недели болезни поступило еще 26,7% (n = 55) детей. Отмечен большой процент поздней госпитализации — на второй недели заболевания поступал каждый третий ребенок (30,7%, n = 63), что связано с поздним получением результатов исследования на SARS-COV-2 на амбулаторном этапе.

В результате анализа клинической картины установлено, что для течения COVID-19 у детей, как и для ОРВИ любой другой этиологии, характерны два клинических синдрома — общеинфекционный и катаральный.

Лихорадка была выявлена у 78,6% (n = 162) детей. У трети детей была субфебрильная температура, почти у половины — фебрильная. При этом у каждого пятого больного (21,4%, n = 44) температура не повышалась. Продолжительность температуры у 52,9% (n = 109) детей не превышала 3 дней, еще в 24,8% (n = 51) случаев — 5 дней. Однако у 22,3% (n = 46) детей лихорадка сохранялась более 5 дней. Длительная лихорадка была характерна для больных с вирусной пневмонией. Поэтому при температуре, продолжающейся больше 5 дней, у детей с COVID-19 проводилась лучевая диагностика пневмонии.

Среди катаральных проявлений COVID-19 самым частым симптомом была гиперемия зева, которая при осмотре наблюдалась у 84,5% детей (n = 174). При этом жалобы на боль в горле отмечали только 15,1% детей (n = 31). Следующими по частоте встречаемости симптомами коронавирусной инфекции являлись у половины больных кашель (51,2%, n = 105) и затрудненное носовое дыхание (44,2%, n = 91). Важной особенностью течения COVID-19 у детей было выявление дисфункции кишечника у каждого пятого ребенка (19,4%, n = 40).

У 7,8% (n = 16) детей новая коронавирусная инфекция протекала с развитием синдрома экзантемы. У подавляющего большинства из них (75%, n = 12) сыпь была мелкопятнистая, бледная, необильная. У 2 детей (13%) сыпь носила пятнисто-папулезный характер, была яркая и обильная. У 1 ребенка (6%) отмечена сыпь по типу крапивницы, и еще у одного



**Рисунок 3. Клинические симптомы COVID-19 у детей (n=206)**  
**Figure 3. Clinical symptoms of COVID-19 in children (n=206)**

больного папулезные элементы на верхних конечностях напоминали энтеровирусные высыпания. В этих случаях другие инфекционные экзантемы исключались на основании клинических или лабораторных данных.

Известно, что при COVID-19 могут иметь место неврологические проявления, в том числе головная боль, нарушение обоняния и вкуса, возбуждение. В ходе анализа клинических проявлений у наблюдаемых пациентов неврологическая симптоматика была выявлена у 12,6% (n = 26) детей, чаще была связана с развитием астеноневротического синдрома, в основном у подростков. У 3 пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии требовалась дифференциальная диагностика с серозными менингитами, больным была проведена люмбальная пункция. Результаты исследования цереброспинальной жидкости показали отсутствие плеоцитоза и белка, а также отрицательные результаты ПЦР на вирусные и бактериальные патогены. 9,7% (n = 20) больных детей жаловались на отсутствие обоняния — anosmia. Другие общеинфекционные проявления COVID-19 у детей встречались реже, чем у взрослых: головная боль — в 8,3% (n = 17) случаев, мышечная боль — в 2,9% (n = 12) случаев. На боль за грудиной жаловались 9,9% (n = 21) детей (рис. 3).

Лабораторное обследование госпитализированных детей включало ряд стандартных исследований. В клиническом анализе крови общее количество лейкоцитов в большинстве случаев не изменялось. Однако у трети детей были выявлены отклонения от нормы как лейкопения — у 17,5% (n = 36) больных, так и лейкоцитоз — у 14,1% (n = 29) больных. Количество лимфоцитов, наоборот, у большинства детей (82,5%, n = 170) было изменено. Более чем у половины больных (57,3%, n = 118) отмечался лимфоцитоз, характерный для вирусных инфекций. У четверти детей (25,2%, n = 52) была выявлена лимфопения, характерная для взрослых пациен-

тов при COVID-19. Тромбоцитопения крайне редко встречалась у детей — 4,3% (n = 9) случаев. Еще один показатель изменялся у половины пациентов — умеренно ускоренная СОЭ выявлена у 53,4% (n = 110) больных, в первую очередь у пациентов с пневмонией и сопутствующей патологией.

Выявленные изменения в общем анализе мочи в ряде случаев требовали проведения дифференциального диагноза с нефропатиями и ИМВП. У 22,8% (n = 47) детей отмечена протеинурия, у 13,1% (n = 27) детей — эритроцитурия, у 19,1% (n = 39) детей — лейкоцитурия, у 20,9% (n = 43) детей — бактериурия. У 7,8% (n = 16) больных была диагностирована ИМВП.

У половины госпитализированных детей и обязательно у больных со среднетяжелой и тяжелой формами проводилось биохимическое исследование крови, в первую очередь определяли уровень ферментов и СРБ. Гиперферментемия была выявлена примерно у каждого пятого обследованного ребенка. Были умеренно повышены показания АСТ у 18,2% (n = 38) обследованных детей, АЛТ — у 14,6% (n = 30) детей, КФК — у 14,6% (n = 30) детей, ЛДГ — у 9,1% (n = 19) детей. Эти изменения требовали наблюдения в динамике и дифференциации между поражением печени, сердца и легких. С этой целью дополнительно назначали ЭКГ, ЭХО КГ, УЗИ ОБП, другие биохимические исследования. Умеренное повышение СРБ выявлено у 11,8% (n = 24) детей. Повышения СРБ, КФК, ЛДГ отмечены только у пациентов с пневмонией.

Для подтверждения диагноза COVID-19 применяли молекулярно-генетический метод (ПЦР) [4, 8]. У всех детей диагноз COVID-19 был лабораторно подтвержден — методом ПЦР выявлена РНК SARS-COV-2 в назофарингеальных и орофарингеальных мазках.

Для выписки ребенка из стационара также проводили ПЦР-диагностику для получения двух отрицательных результатов лабораторных исследова-



Рисунок 4.  
Сроки санации пациентов с COVID-19 (n=174)

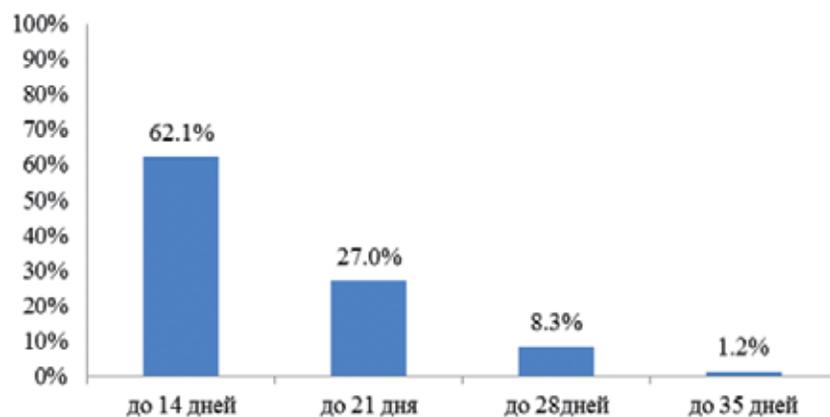


Рисунок 4. Сроки санации пациентов с COVID-19 (n=174)  
Figure 4. Period of sanitation of COVID-19 patients (n=174)

дований отделяемого носоглотки и ротоглотки на наличие РНК SARS-COV-2, взятых с интервалом не менее 1 суток на 10 и 12 день заболевания [4, 8].

В ходе проведенного исследования установлено, что у 174 (84,4%) детей, перенесших COVID-19, отмечена санация носо- и ротоглотки в стационаре. Из них у 62,1% (n = 108) детей имело место прекращение выделения вируса на 10–12 день. Следует обратить внимание, что более трети больных продолжали выделять вирус больше 2 недель: до 3 недель — 27,0% (n = 47) детей, до 4 недель — 9,7% (n = 17) и 4 недели — 1,2% (n = 2) (рис. 4).

Длительное выделение вируса было характерно у детей грудного возраста и школьников. 15,6% (n = 32) детей были выписаны на амбулаторное наблюдение без контрольных лабораторных результатов при условии клинического выздоровления.

Для выявления пневмонии применяли методы лучевой диагностики [4, 8]. У 30,6% (n = 63) больных проведена рентгенография грудной клетки. Это исследование назначали либо на амбулаторном этапе, либо в стационаре. Основным методом диагностики была компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), так как КТ является высокочувствительным методом, позволяющим обнаружить изменения в легких у больных с нормальной рентгенограммой [4, 8, 14]. У 44,7% (n = 92) детей проведена КТ с диагностической целью как первичное обследование для выявления пневмонии, так и в ряде случаев повторно при отсутствии изменений на рентгенограмме, но при наличии клинической картины пневмонии. С целью контроля лечения пневмонии всем детям делали только КТ грудной клетки. Применение иных инструментальных методов исследования НСГ, КТ головного мозга, рентгенографию придаточных пазух носа, УЗИ лимфатических узлов, УЗДГ и осмотры специалистов невролога, ЛОР-врача, нейрохирурга, хирурга, окулиста, психиатра были связаны с подозрением на сопутствующую патологию.

Терапия больных проводилась соответственно методическим рекомендациям по лечению COVID-19 у взрослых и у детей [2, 4, 7, 8, 13, 15]. Учитывая отсутствие в настоящее время доказательной базы по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения

инфекции COVID-19 у детей, терапия назначалась исходя из тактики лечения острых респираторных инфекций, опыта врачей инфекционистов отделения и включенных в методические рекомендации препаратов, допущенных к приему у детей, в том числе и с новой коронавирусной инфекцией. При лечении легких форм заболевания назначали препараты, используемые для лечения ОРВИ в детской практике и рекомендованные при COVID-19. На основании проведенного анализа установлено, что у 114 (55,3%) детей применяли рекомбинантный интерферон альфа-2b интраназально по 4–5 введений в сутки в каждый носовой ход. У 21,4% (n = 44) детей курс терапии составил 7 дней, у 34,0% (n = 70) детей — 10 дней. Кроме того у 59 (28,6%) детей старше 2 лет использовали умифеновир внутрь, в разовой дозе 50 мг у детей до 6 лет, 100 мг у детей 6–12 лет, 200 мг у детей старше 12 лет 4 раза в сутки. Курс составил 5–10 дней.

При лечении среднетяжелых форм COVID-19 у детей назначали препараты как используемые для лечения ОРВИ в детской практике, так и препараты применяемые в терапии других инфекционных заболеваний и рекомендованные при COVID-19.

Больные COVID-19 с пневмонией, с сопутствующей инфекционной патологией, а также дети раннего возраста, независимо от тяжести заболевания получали рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами в свечах. У 81 (39,3%) ребенка с COVID-19 препарат был назначен ректально по 150 000 МЕ детям до 7 лет и по 500 000 МЕ детям старше 7 лет 2 раза в сутки. У 12,1% (n = 25) детей курс терапии составил 5 дней, у 27,2% (n = 56) детей — 10 дней; 33 (16,0%) больных, переносящих COVID-19 — пневмонию с клиническими симптомами, получали лопинавир / ритонавир внутрь (200/50 мг), в разовой дозе 12 мг/3 мг/кг при весе ребенка 7–15 кг, 10 мг/2,5 мг/кг при весе ребенка 15–40 кг, 400 мг/100 мг при весе ребенка более 40 кг 2 раза в сутки. Продолжительность курса составила у 4,4% (n = 9) детей 7 дней, у большинства — 7,8% (n = 16) детей — 10 дней, у 3,8% (n = 8) детей — 14 дней. Один ребенок 13 лет с тяжелой пневмонией получал гидроксихлорин внутрь — 6,5 мг/кг в сутки в течение 5 дней. Все больные с тяжелой формой COVID-19 получали антикоагулянты пря-

мого действия (надропарин кальция). Всем детям с COVID-19 — пневмонией назначали антибиотик группы макролидов — азитромицин внутрь. У половины из них курс составил 7 дней, у другой половины — 10–14 дней. В 70% (n = 27) случаев лечения пневмонии и для терапии сопутствующей патологии (отит, синусит, ИМВП) использовали антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения — цефтриаксон парентерально. В большинстве случаев (76%, n = 20) курс составил 7 дней, у оставшихся — 24% (n = 7) — 10 дней. Также для лечения сопутствующей патологии со стороны ЛОР-органов использовали полусинтетические пенициллины — амоксиклав — 3,4% (n = 7), при терапии ИМВП применяли нитрофурановые препараты в 4,9% (n = 10) случаев.

Симптоматическая терапия COVID-19 проводилась исходя из имеющихся клинических проявлений. Небулайзерная терапия назначалась редко как из-за отсутствия показаний, так и из-за опасности заражения окружающих через аэрозольные частицы [8].

Продолжительность применения препаратов определялась клинической формой заболевания, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, а также динамикой заболевания. На фоне вышперечисленной проводимой терапии у всех пациентов отмечена быстрая положительная динамика симптомов COVID-19. Подавляющее большинство — 84,4% детей (n = 174) выписаны с клиническим выздоровлением и санацией носо- и ротоглотки, включая всех больных с пневмонией. При этом четверть пациентов с пневмонией выписаны с остаточными изменениями на КТ органов грудной клетки, не требующими продолжения терапии, с рекомендацией повторить КТ через 1 месяц. Остальные 15,6% детей (n = 32) выписаны с улучшением раньше 10 дня от начала заболевания без контрольного обследования на SARS-CoV-2. Согласно алгоритмам ведения больных с COVID-19 это были дети старше 3 лет с легкой формой заболевания, к моменту выписки не имеющие клинических проявлений.

### Выводы

Благодаря проведенному исследованию выявлены особенности COVID-19 у детей в отличие от иных ОРВИ. Так, установлено, что COVID-19 болеют дети преимущественно старше 3 лет и подростки, тогда как дети до 3 лет лишь в 28,6% случаев (n = 59), в отличие от других ОРВИ, где среди заболевших преобладают дети раннего возраста [1, 2]. При сборе эпидемиологического анамнеза были выявлены отличительные особенности COVID-19 от других ОРВИ. В половине случаев имел место семейный контакт со взрослыми, в четверти случаев дети заражались в стационарах или детских социальных учреждениях. Обращает на себя внимание большой процент госпитализированных детей (17,7%), у которых контакт установить не удалось. Заболевание COVID-19 у детей в подавляющем большинстве случаев (81,6%, n = 168) всех поступивших протекало как ОРВИ и в 18,4% (n = 38) случаев — как пневмония. Число легких форм заболевания COVID-19 — ОРВИ нарастало с увеличением возраста пациентов. С учетом высокой доли бессимптомных и легких форм у детей они могут стать в осенний период на фоне формирования и обновления организованных коллективов основным источником инфекции для взрослых, в том числе групп риска

[18]. Обращает на себя внимание, что риск развития пневмонии у детей старше года не зависел от возраста и составил около 20%. Превалирование детей старшего возраста среди больных с пневмонией, вероятно, связано с большей заболеваемостью COVID-19 в этой возрастной группе. Бессимптомные пневмонии у детей встречались редко и составили 1,9% (n = 4), среди всех заболевших COVID-19. Тяжелые формы COVID-19 развивались редко — у 1,9% (n = 4) госпитализированных детей, протекали с вирусной пневмонией и в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний: онкогематология, первичный иммунодефицит, ожирение, БЛД. Эти данные совпали с данными литературы, указывающими на несомненное значение коморбидной патологии в развитии неблагоприятного течения инфекции [19]. В ходе данного исследования выявлены особенности течения COVID-19 у детей первого года жизни. В грудном возрасте новая коронавирусная инфекция встречалась редко; заболевание протекало преимущественно легко, без поражения легких. COVID-19 — пневмония с тяжелым течением развивалась у одного ребенка с тяжелой сопутствующей патологией на фоне бронхолегочной дисплазии и в сочетании с респираторно-синцитиальной инфекцией. Также следует отметить, что детей грудного возраста с тяжелыми формами COVID-19 необходимо обследовать на врожденные инфекции, которые могут вызывать поражение легких, наряду с другими органами, что требует существенной коррекции лечения [18, 19]. Обращает на себя внимание, что несмотря на легкое течение коронавирусной инфекции, в трети случаев имело место длительное (в течение 3–4 недель) вирусовыделение. В клинике COVID-19 у подавляющего большинства детей (78,6%, n = 162) доминировала лихорадка и катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей. Отмечено, что клиническая картина COVID-19 была схожа с другими ОРВИ. Однако в преддверии сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями необходимо выделить некоторые особенности течения новой коронавирусной инфекции. При COVID-19 следует обратить внимание на два наиболее часто выявляемых симптома заболевания: лихорадка и гиперемия зева. У детей нередко отсутствуют активные жалобы на катаральные проявления. При новой коронавирусной инфекции не выражен экссудативный компонент воспаления, отсюда затруднение носового дыхания без обильных выделений из носа, сухой кашель. Также следует обратить внимание на сочетание катарального синдрома с кишечными проявлениями, аносмией, экзантемой, болями за грудиной, что является патогномичным в сравнении с другими ОРВИ и вирусными пневмониями. Установлено, что в клиническом анализе крови при COVID-19 у детей патогномичным является лимфоцитоз в сочетании с умеренным увеличением СОЭ. Меньше чем у четверти пациентов выявлялись лейкопению и лимфопению, крайне редко — тромбоцитопению. Для больных с пневмонией характерно повышение уровня КФК, ЛДГ, СРБ и ускоренная СОЭ. Обращает на себя внимание, что при контрольном обследовании пациентов на SARS-CoV-2 62,1% (n = 108) детей выделялся вирус до 10–12 дней, однако 37,9% (n = 66) детей продолжали выделять возбудителя в течение 2–4 недель. Данный анализ показал целесообразность дифференцированного лечения детей с COVID-19 с учетом тяжести заболевания, а также

использование всех разрешенных к применению у детей препаратов с противовирусным действием, эффективность которых доказана при иных ОРВИ, поскольку SARS-CoV-2 также является респираторным вирусом. В лечении легких форм COVID-19 у детей использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b интраназально и умифеновир. В лечении среднетяжелых и тяжелых форм применяли лопинавир / ритонавир, гидроксихлорин, рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами ректально. Все больные с тяжелой формой получали антикоагулянты прямого действия. Антибактериальная терапия назначалась больным с COVID-19 — пневмонией и при наличии бактериальных очагов инфекции. Антибиотиками выбора, с учетом предполагаемой флоры, были макролиды и цефалоспорины 3-го поколения. На фоне проводимой терапии у всех больных COVID-19 отмечена выраженная положительная динамика, осложнения заболевания не развивались, тяжесть болезни прогрессивно снижалась. Все пациенты были выписаны с клиническим выздоровлением.

Таким образом, отличительные особенности COVID-19 от других ОРВИ у детей в мегаполисе, особенности течения инфекции у пациентов грудного возраста, тактика лечения новой коронавирусной инфекции в зависимости от тяжести заболевания, возраста и сопутствующей патологии могут быть рекомендованы к использованию врачами для проведения своевременной диагностики и выработки эффективной стратегии в лечении COVID-19 у детей.

**Иванова Р.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1809-9443>

**Скрипченко Н.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>

**Вишневская Т.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0322-4013>

**Исанкина Л.Н.**

<https://orcid.org/0000-0002-0322-4013>

**Прудова Л.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-4527-7121>

**Пиратова О.П.**

<https://orcid.org/0000-0001-7923-8166>

**Миненок Ю.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-4462-4355>

**Кацьева Л.Я.**

<https://orcid.org/0000-0001-7782-2932>

**Майзельс М.Л.**

<https://orcid.org/0000-0001-5804-7782>

**Шакмаева М.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1402-3556>

**Старцева Ю.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0822-723X>

**Гайдук М.К.**

<https://orcid.org/0000-0002-5818-5592>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2019 г.: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с. — URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za2019\\_seb\\_29\\_05.pdf](https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za2019_seb_29_05.pdf)
2. Временные методические рекомендации «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии covid-19 Версия

2 (16.04.2020)». — М., 2020. — 18 с. — URL: [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP\\_REC\\_V2.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf)

3. Технические руководящие указания ВОЗ. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. — URL: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020)». МЗ РФ. — М., 2020. — 227 с. — URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf)

5. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). — URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).

6. Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И. COVID-19 и дети // Педиатрические вопросы «РМЖ» № 6 от 07.04.2020 стр. 20–22. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/COVID-19\\_i\\_deti/#ixzz6SAAMd9gU](https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/COVID-19_i_deti/#ixzz6SAAMd9gU)

7. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 (24.04.2020). — М., 2020. — 44 с. — URL: [https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020\\_child\\_COVID-19\\_1\\_Final.pdf](https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf)

8. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). — М., 2020. — 74 с. — URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_дети\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf)

9. Lu X., Liqiong Zhang L., Du H., et al. Zhang J., Li Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Zhi-sheng Liu, Y. Xiang Y., Zhang F., Rona M. Silva, Kent E. Pinkerton, Kun-Ling Shen, Xiao H., Xu S., Gary Wk Wongless. SARS-CoV-2 Infection in Children // The New England Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 382 (17). — P. 1663–1665.

10. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 514–523.

11. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Chin J Epidemiol. — 2020. — Vol. 41. — P. 145–151.

12. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C. Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? // J Microbiol Immunol Infect. — June 2020. — Vol. 53 (3). — P. 371–372.

13. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования: временное пособие для врачей. — М.: Группа МДВ, 2020. — 60 с.

14. Tu-Hsuan Chang, Jhong-Lin Wu, Luan-Yin Chang. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis // J Formos Med Assoc. — 2020. — Vol. 119 (5). — P. 982–989.

15. Иванов Д.О., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Александрович Ю.С., Копылов В.В., Пузырев В.Г., Набиева А.С., Бондаренко В.В., Баннова С.Л., Устинова А.С., Погорельчук В.В. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре // Педиатрия. — 2020. — Vol. 11 (2). — P. 5–14.

16. Заплатников А.Л., Горев В.В., Дмитриев А.В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Свинцицкая В.И. Педиатрические вопросы о новой коронавирусной инфекции — есть ли на них сегодня ответы? // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2020. — № 1. — С. 16–19.

17. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Accessed May 22, 2020. — URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisysteminflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19>.

18. Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И., Титова А.В., Вишневская Т.В., Кондратьев В.А., Грязнова И.А., Березина М.В., Золотова М.А., Волжанин В.М. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (3). — С. 56–63.

19. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улуханова Л.У., Починяева Л.М. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (3). — С. 12–20.

УДК 616-053.3:57.063.8

**И.В. НИКОЛАЕВА<sup>1</sup>, Г.С. ШАЙХИЕВА<sup>2</sup>, Т.В. ГРИГОРЬЕВА<sup>3</sup>, И.Ю. ВАСИЛЬЕВ<sup>3</sup>, Е.С. ГЕРАСИМОВА<sup>4</sup>,  
Н.С. ЛЕОНТЬЕВА<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань<sup>4</sup>Ассоциация клинико-диагностических лабораторий СИТИЛАБ, г. Казань

## Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме

### Контактная информация:

**Николаева Ирина Венидиктовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.:** +7-960-037-70-17, **e-mail:** Irinanicolaeva@mail.ru.

*Изучены антибиотикорезистентность и резистом кишечных штаммов Kl. pneumoniae, колонизирующих здоровых детей в родильных домах. По результатам исследований фенотипа исследуемые штаммы Kl. pneumoniae в 92,3% случаев были продуцентами БЛРС и проявляли резистентность к ампициллину, амоксиклаву, ко-тримоксазолу, в меньшей степени к ципрофлоксацину и нитрофурантоину. 90% кишечных штаммов Kl. pneumoniae обладали множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Согласно полногеномному исследованию у всех штаммов обнаружены гены бета-лактамаз, в том числе blaOXA-1 обнаружены у 60%, blaTEM-30 — у 70%, blaCTX-M-15 — у 70%, blaSHV — у 100% штаммов. Гены устойчивости к аминогликозидам обнаружены у 90%, фторхинолонам — у 40%, сульфаниламидам — у 80%, хлорамфениколу — у 70%, тетрациклину — у 50% и триметоприму — у 70% штаммов Kl. pneumoniae.*

**Ключевые слова:** клебсиеллезная инфекция, антибиотикочувствительность, новорожденные, БЛРС.

(Для цитирования: Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Григорьева Т.В., Васильев И.Ю., Герасимова Е.С., Леонтьева Н.С. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С.128-132)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-128-132

**I.V. NIKOLAEVA<sup>1</sup>, G.S. SHAIKHIEVA<sup>2</sup>, T.V. GRIGORYEVA<sup>3</sup>, I.U. VASILYEV<sup>3</sup>, E.S. GERASIMOVA<sup>4</sup>, N.S. LEONTIEVA<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Kazan (Volga) State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Republican Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan<sup>3</sup>Kazan Federal University, Kazan<sup>4</sup>CITILAB Association of Clinical Diagnostic Laboratories, Kazan

## Antibiotic resistance of intestinal strains of *Kl. pneumoniae* in newborns in a maternity hospital

### Contact details:

**Nikolaeva I.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** + 7-960-037-70-17, **e-mail:** Irinanicolaeva@mail.ru

*Antibiotic resistance and resistome of intestinal strains of Kl. pneumoniae colonizing healthy babies in maternity hospitals were studied. According to the results of phenotype studies, Kl. pneumoniae in 92,3% of cases were ESBL producers and showed resistance to ampicillin, amoxiclav, co-trimoxazole, less to ciprofloxacin and nitrofurantoin. 90% of intestinal Kl. pneumoniae had multiple resistance to antimicrobial drugs. According to a genome-wide study, beta-lactamase genes were found in all strains. blaOXA-1 was found in 60%, blaTEM-30 in 70%, blaCTX-M-15 in 70%, blaSHV in 100% of the strains. Genes for resistance to aminoglycosides were found in 90%, fluoroquinolones — in 40%, sulfonamides — in 80%, chloramphenicol — in 70%, tetracycline — in 50%, and trimethoprim — in 70% of Kl. pneumoniae strains.*

**Key words:** Klebsiella infection, antibiotic sensitivity, newborns, ESBL.



(For citation: Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Grigoryeva T.V., Vasilyev I.U., Gerasimova E.S., Leontieva N.S. Antibiotic resistance of intestinal strains of *Kl. pneumoniae* in newborns in a maternity hospital. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 128-132)

Растущая устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к противомикробным препаратам становится актуальной и глобальной проблемой здравоохранения, что ставит под угрозу эффективность антибиотиков, когда-то изменивших ход истории и спасших миллионы человеческих жизней. Ежегодная смертность от инфекций, вызванных полирезистентными микробами, достигает 700 тыс. по всему миру [1]. По данным центров США по контролю и профилактике заболеваний, более половины пациентов в стационарах получают антибактериальные препараты, а почти треть из них — антибиотики широкого спектра действия. Использование в отделениях новорожденных цефалоспоринов третьего поколения и карбапенемов расценивается как фактор риска для развития инфекций, обусловленных мультирезистентными штаммами [2]. Антибиотикорезистентные штаммы многих видов бактерий могут быть источником внутрибольничных вспышек среди новорожденных детей [3].

Темпы разработки и внедрения в практику новых антибиотиков отстают от темпов распространения резистентных к известным антибиотикам штаммов бактерий. Данная ситуация в большей степени актуальна для грамотрицательных (Гр-) микробов [4]. Особую проблему составляют полирезистентные Гр-возбудители: *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, а также продуцирующие  $\beta$ -лактамазу и карбапенемазу *Klebsiella spp.* и карбапенемрезистентные штаммы *E. coli*, которые относятся к «ESCAPE»-патогенам [5]. Данные группы микроорганизмов возглавляют список приоритетных патогенов. По оценкам ученых в 2014 г. в 197 странах мира *E. coli* и *Kl. pneumoniae*, устойчивые к цефалоспоридам 3 поколения, вызвали ~ 6,4 млн случаев инфекций кровотока и ~ 50,1 млн случаев серьезных инфекций. Карбапенемрезистентные штаммы *E. coli* и *Kl. pneumoniae* стали причиной развития ~ 0,5 млн инфекций кровотока и ~ 3,1 млн случаев тяжелых бактериальных инфекций [6]. При лечении заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, значительно усложняется выбор антибактериальной терапии, особенно эмпирической.

Несмотря на то, что бактерии рода *Klebsiella* являются условно-патогенными микроорганизмами, они могут стать причиной развития инфекционной диареи, гнойно-воспалительных заболеваний и менингита у новорожденных детей. Инфекции, вызванные *Kl. pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазы, характеризуются высокой летальностью и представляют большую терапевтическую проблему [4]. Антибиотикорезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* способны формировать устойчивые очаги внутрибольничного заражения среди новорожденных [7, 8].

**Цель исследования** — изучение антибиотикорезистентности и резистома штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих детей в родильных домах.

#### Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения новорожденных одного из родильных домов г. Казани, клинико-диагностической лаборатории «Ситилаб» (г. Казань) и Междисциплинарного центра

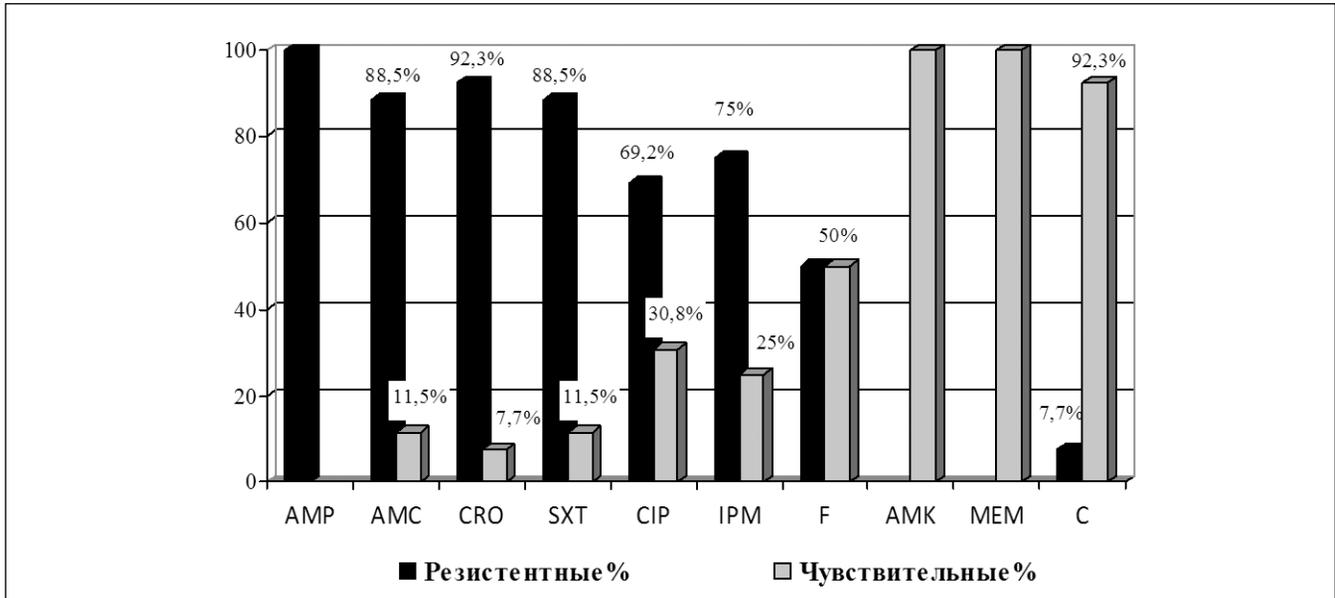
протеомных исследований Казанского (Приволжского) федерального университета. Исследованы 26 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий у новорожденных детей в родильном доме на 4–5 день жизни. В исследование были включены здоровые доношенные дети с массой телой при рождении не менее 3000 г и находившиеся на грудном вскармливании. В ранней неонатальной кишечной микробиоте, независимо от способа родоразрешения, выявлялась высокая частота колонизации штаммами *Kl. pneumoniae*, численность которой достигала 109 КОЕ/гр фекалий, что было выше содержания облигатных бактерий. Дети-носители данных штаммов *Kl. pneumoniae* оставались клинически здоровыми весь период пребывания в родильном доме, и у них не было зарегистрировано случаев клебсиеллезной инфекции.

Оценку антибиотикочувствительности штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из фекалий, определяли с помощью автоматической системы VITEK-2 Compact (Biomerieux, Франция) в соответствии с инструкциями производителя. Определялась чувствительность к амоксиклаву, ампициллину, амикацину, цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидину, нитрофурантоину, триметоприм / сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол), ципрофлоксацину, хлорамфениколу, гентамицину, фосфомицину, имипенему, меропенему, азтреонаму. В исследовании также использованы пиобактериофаг и бактериофаг клебсиелл пневмонии.

Кроме того, с целью выявления генов устойчивости к антимикробным препаратам, а также установления родства между изолятами *Kl. pneumoniae* проведено полногеномное шотган (WGS) секвенирование на платформе Illumina MiSeq изолятов *Kl. pneumoniae*, выделенных у 8 новорожденных детей в условиях роддома на 4–5 день жизни и дополнительно у двух детей из этой же группы на первый и третий месяц жизни соответственно. Подготовку библиотек проводили в режиме paired-end, 2-250 п.о. с использованием наборов Nextera XT DNA Library Preparation Kit (Illumina Inc., США), согласно инструкциям производителя. Контроль качества полученных ридов проводили с помощью FastQC v0.11, обрезку — Cutadapt v. 2.4 [9] и Trimmomatic v. 0.39 [10]. В качестве геномного сборщика использовали SPAdes 3.9.1 [11]. Генотипирование проводили с помощью Kleborate v. 1.0 [12].

#### Результаты

Согласно результатам исследований фенотипа, исследуемые штаммы *Kl. pneumoniae* оказались устойчивыми к антимикробным препаратам разных классов. Все штаммы клебсиелл были резистентны к ампициллину. Ингибиторзащищенные  $\beta$ -лактамы также обладали низкой активностью в отношении клебсиелл. К ко-тримоксазолу были резистентны 23 (88,5%) штаммов, к ципрофлоксацину — 18 (69,2%) штаммов, к нитрофурантоину — 13 (50%) штаммов клебсиелл. Следует отметить, что большая часть изученных штаммов клебсиелл, выделенных из фекалий у детей в родильном доме, были резистентны к цефтриаксону, то есть являлись продуцентами  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра



**Рисунок 1. Устойчивость кишечных штаммов *Kl. pneumoniae* к антимикробным препаратам**  
**Figure 1. Resistance of intestinal strains of *Kl. pneumoniae* to antimicrobial drugs**

Примечание: AMP — ампициллин, AMC — амоксилав, CRO — цефтриаксон, STX — сульфаметоксазол / триметоприм (ко-тримоксазол), CIP — ципрофлоксацин, IPM — имипенем, F — нитрофурантоин, AMK — амикацин, MEM — меропенем, C — хлорамфеникол.

Note: AMP — ampicillin, AMC — amoxiclav, CRO — ceftriaxone, STX — sulfamethoxazole / trimethoprim (co-trimoxazole), CIP — ciprofloxacin, IPM — imipenem, F — nitrofurantoin, AMK — amikacin, MEM — meropenem, C — chloramphenicol.

действия (БЛРС). 6 из 8 протестированных штамма *Kl. pneumoniae* были резистентны к имипенему. Все штаммы были чувствительны к амикацину и меропенему, 24 (92,3%) — к хлорамфениколу (рис. 1).

Ассоциированной устойчивостью к цефалоспорином и фторхинолонам обладали 69,2% ( $n = 18$ ), к цефалоспорином и сульфаниламидам — 88,5% ( $n = 23$ ), к цефалоспорином и нитрофуранам — 46,2% ( $n = 12$ ) изученных штаммов *Kl. pneumoniae*. По результатам исследования фенотипического профиля антибиотикорезистентности из 26 штаммов клебсиелл, выделенных из кишечника новорожденных, 23 (88,5%) штаммов *Kl. pneumoniae* были устойчивы к представителям трех или более классов антимикробных средств, то есть были полирезистентными.

Изучена чувствительность штаммов *Kl. pneumoniae* к фиобактериофагу и бактериофагу клебсиелл пневмонии. 14 (60,9%) штаммов в проведенном исследовании были чувствительны ко всем бактериофагам. К фиобактериофагу были чувствительны 19 (79,2%), к бактериофагу клебсиелл пневмонии — 15 (65,2%) тестированных штаммов *Kl. pneumoniae*.

Полирезистентность данных штаммов *Kl. pneumoniae* была подтверждена обнаружением генетических детерминант устойчивости к противомикробным препаратам по результатам полногеномного секвенирования клебсиелл.

Изученные штаммы *Kl. pneumoniae* обладали генами антибиотикорезистентности, обеспечивающими им устойчивость к различным классам антимикробных препаратов, включая антисептик триклозан. Структура резистоста включала генные детерминанты лекарственной устойчивости к аминогликозидам (StrB; StrA; Aac 3-IIa; Aph 3-Ia), фторхинолонам (QnrB1), макролидам (ErgA2), сульфаниламидам (SulII), хлорамфениколу (CatB4; CatA1), тетраци-

клину (TetA) и триметоприму (DfrA14; DfrA5). Также обнаружены гены  $\beta$ -лактамаз широкого спектра,  $\beta$ -лактамаз широкого спектра с устойчивостью к ингибиторам  $\beta$ -лактамаз и  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (табл. 1).

По результатам полногеномного секвенирования гены устойчивости к  $\beta$ -лактамам антибиотикам выявлены у всех штаммов клебсиелл, в том числе обнаружены blaOXA-1 ( $n = 6$ ; 60%), blaSHV-13 ( $n = 1$ ; 10%), blaSHV-26 ( $n = 2$ ; 20%), blaSHV-77 ( $n = 1$ ; 10%), blaSHV-187 ( $n = 1$ ; 10%), blaSHV-190 ( $n = 5$ ; 50%), blaTEM-30 ( $n = 7$ ; 70%), blaCTX-M-15 ( $n = 7$ ; 70%). Все штаммы *Kl. pneumoniae* обладали генами эффлюксных насосов (AcrB, AcrAB), кодирующих множественную устойчивость микробов к нескольким семействам антибиотиков, включая тетрациклины, фторхинолоны, макролиды, тигециклин и  $\beta$ -лактамы, а также антисептик триклозан. Результаты скрининга на генные детерминанты устойчивости к колистину, фосфомицину, рифампицину и возможное производство карбапенемаз (в том числе у штаммов, устойчивых к имипенему) были отрицательными.

### Обсуждение

Как известно, *Kl. pneumoniae* является условно-патогенным микроорганизмом, который часто обладает и легко приобретает различные гены устойчивости к противомикробным препаратам [13]. Наряду с такими бактериями, как *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* относятся к группе ESCAPE-патогенов, способных «уклоняться» от действия антибиотиков. *Kl. pneumoniae* имеет важнейшее клиническое и эпидемиологическое значение, поскольку вызывает 86% всех случаев клебсиеллезной инфекции (инфекции мочевых путей, нозокомиальных пневмоний, неонатальной

**Таблица 1. Результаты генотипирования клебсиелл на антибиотикорезистентность**  
**Table 1. Results of Klebsiella genotyping for antibiotic resistance**

| № штамма | АМГ                       | ФХ    | МАК   | ФЕН   | СА    | ТЦ   | ТП     | β-лактамы                                |
|----------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|------|--------|--|
| 1        | StrB; StrA                | –     | –     | CatA1 | SulII | TetA | –      | SHV187; AmpH; TEM-30                     |
| 2        | StrB; StrA;<br>Aac 3- Iia | QnrB1 | –     | CatB4 | SulII | TetA | DfrA14 | SHV190; AmpH;<br>OXA-1; CTX-M-15; TEM-30 |
| 3        | StrB; StrA                | –     | –     | –     | –     | –    | –      | SHV-77                                   |
| 4        | –                         | –     | –     | –     | –     | –    | –      | SHV190; AmpH                             |
| 5        | StrB; StrA;<br>Aac 3-IIa  | QnrB1 | –     | CatB4 | SulII | TetA | DfrA14 | SHV190; AmpH;<br>OXA-1; CTX-M-15; TEM-30 |
| 6        | StrB; StrA<br>Aac 3-IIa   | QnrB1 | –     | CatB4 | SulII | TetA | DfrA14 | SHV190; AmpH;<br>OXA-1; CTX-M-15; TEM-30 |
| 7        | StrB; StrA<br>Aph 3-Ia    | –     | EreA2 | –     | SulI  | –    | DfrA5  | SHV-13;<br>CTXM-3                        |
| 8        | StrB; StrA                | –     | –     | CatB4 | SulII | –    | DfrA14 | AmpH; OXA-1; CTX-M-15;<br>TEM-30; SHV-26 |
| 9        | StrB; StrA;<br>Aac 3- Iia | QnrB1 | –     | CatB4 | SulII | TetA | DfrA14 | SHV190; AmpH;<br>OXA-1; CTX-M-15; TEM-30 |
| 10       | StrB; StrA                | –     | –     | CatB4 | SulII | –    | DfrA14 | AmpH; OXA-1; CTX-M-15;<br>TEM-30; SHV-26 |

Примечание: АМГ — аминогликозиды, ФХ — фторхинолоны, МАК — макролиды, ФЕН — фениколы, СА — сульфаниламиды, ТЦ — тетрациклины, ТП — сульфаметоксазол / триметоприм.

Note: АМГ — aminoglycoside, ФХ — fluoroquinolones, МАК — macrolides, ФЕН — phenicols, СА — sulfonamides, ТЦ — tetracyclines, ТП — sulfamethoxazole / trimethoprim.

септицемии и др.) [14]. *Kl. pneumoniae* является «классическим» возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и имеет тенденцию к распространению из одного стационара в другой, а также во внебольничные условия [2]. За последние два десятилетия было зарегистрировано значительное число внутрибольничных вспышек инфекций, вызванной *Kl. pneumoniae*, в том числе у новорожденных детей с высокими показателями летальности [15, 16]. Полирезистентность *Kl. pneumoniae* представляет собой растущую проблему во всем мире и ассоциируется с неблагоприятными исходами для пациентов, особенно в уязвимых группах, таких как новорожденные [17, 18].

Нами изучены антибиотикорезистентность и резистом кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, колонизирующих здоровых детей в родильных домах. По результатам исследований фенотипа штаммы *Kl. pneumoniae* в 92,3% случаев были продуцентами БЛРС и проявляли резистентность к ампициллину, амоксицилаву, ко-тримоксазолу, в меньшей степени к ципрофлоксацину и нитрофурантоину. 90% кишечных штаммов *Kl. pneumoniae* обладали множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Согласно результатам полногеномного исследования, у всех штаммов обнаружены гены бета-лактамаз, в том числе blaOXA-1 обнаружены у 60%, blaTEM-30 — у 70%, blaCTX-M-15 — у 70%, blaSHV — у 100% штаммов. Известно, что β-лактамазы обеспечивают устойчивость микробов к β-лактамам антибиотикам различных классов, включая пенициллины и цефалоспорины, кроме цефамицинов (цефокситин, цефотетан) и карбапенемов [19]. Согласно данным Huerta-Garcia et al., (2015) носительство *Kl. pneumoniae* БЛРС+ в кишеч-

нике является фактором риска развития системной инфекции для пациентов интенсивной терапии новорожденных [20]. Наряду с генами устойчивости к β-лактамам антибиотикам кишечные штаммы *Kl. pneumoniae* часто обладали генами устойчивости к другим классам антибиотиков. Гены устойчивости к аминогликозидам обнаружены у 90%, фторхинолонам — у 40%, сульфаниламидам — у 80%, хлорамфениколу — у 70%, тетрациклину — у 50% и триметоприму — у 70% штаммов *Kl. pneumoniae*.

Таким образом, результаты исследования антибиотикорезистентности штаммов свидетельствуют о низкой эффективности использования цефалоспоринов третьего поколения и защищенных аминопенициллинов в случае возникновения нозокомиальной вспышки клебсиеллезной инфекции среди новорожденных детей. Для эмпирической терапии тяжелых форм клебсиеллезной инфекции у новорожденных детей рекомендуется применение меропенема. Для санации детей — носителей полирезистентных штаммов *Kl. pneumoniae* рекомендуется проведение курса фаготерапии в соответствии с чувствительностью циркулирующих штаммов клебсиелл.

**Николаева И.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-664-302X>

**Шайхиева Г.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-4389-4775>

**Григорьева Т.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

**Васильев И.Ю.**

<https://orcid.org/0000-0001-7799-1728>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hampton T. Novel Programs and Discoveries Aim to Combat Antibiotic Resistance // JAMA. — 2015. — Vol. 313 (24). — P. 2411–2413.
2. Borghesi A., Stronati M. Superbugs and antibiotics in the newborn // J Pediatr Neonat Individual Med. — 2015. — Vol. 4 (2). — P. e040253.
3. Jacquot A., Neveu D., Aujoulat F. et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients // J Pediatr. — 2011. — Vol. 158 (3). — P. 390–396.
4. Глумчер Ф.С. Полирезистентная инфекция: актуальность, определение, механизмы, наиболее распространенные патогены, лечение, профилактика // Наука и практика. — 2014. — № 1 (2). — С. 129–149.
5. Endimiani A., Hujer K.M., Hujer A.M. et al. Evaluation of ceftazidime and NXL104 in two murine models of infection due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55 (1). — P. 82–85.
6. Temkin E., Fallach N., Almagor J. et al. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study // Lancet Glob Health. — 2018. — Vol. 6 (9). — P. e969–e979.
7. Khaertynov K., Anokhin V., Davidiuk Y. et al. Case of Meningitis in a Neonate Caused by an Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Strain of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* // Front. Microbiol. — 2017. — Vol. 8 (1576). — P. 1–6.
8. Haller S., Eller C., Hermes J. et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing // BMJ. — 2015. — Vol. 5 (5). — P. e007397.
9. Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads // EMBnet.journal. — 2011. — Vol. 17 (1). — P. 10–12.
10. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data // Bioinformatics. — 2014. — Vol. 30 (15). — P. 2114–2120.
11. Bankevich A., Nurk S., Antipov D. et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing // J Comput. Biol. — 2012. — Vol. 19 (5). — P. 455–477.
12. Lam M.M., Wick R.R., Wyres K.L. et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEkp in *Klebsiella pneumoniae* populations // Microbial Genomics. — 2018. — Vol. 4 (9). — P. 1–14.
13. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 79–84.
14. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter // F1000 Prime Reports. — 2014. — Vol. 6 (64). — P. 1–12.
15. Царегородцев А.Д., Хаертынов Х.С., Анохин В.А. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — № 4. — С. 49–54.
16. Moradigaravand D., Martin V., Peacock S. J. et al. Evolution and Epidemiology of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United Kingdom and Ireland // MBio. — 2017. — Vol. 21 (8). — P. 1–11.
17. Hendrik T.C., Voor in 't holt A.F., Vos M.C. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and MetaAnalyses // PLoS ONE. — 2015. — Vol. 10 (10). — P. e0140754.
18. Naas T., Cuzon G., Robinson A.L. et al. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in neonatal units of two different hospitals in Antananarivo // Madagascar. BMC Infect. Dis. — 2016. — № 16. — P. 275.
19. Страчунский Л.С. β-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–96.
20. Huerta-García G.C., Miranda-Novales G., Díaz-Ramos R. et al. Intestinal colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in infants. — 2015. — № 67. — P. 313–320.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

**КОРОНАВИРУС МУТИРОВАЛ И БЫСТРО РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ ПО ЕВРОПЕ**

По странам Европы быстро распространяется новый вид коронавируса. Он получил название 20A.EU1 и впервые был выявлен у сельскохозяйственных рабочих. Об этом пишет FT со ссылкой на исследование ученых из Швейцарии и Испании, опубликованном на сайте Базельского университета. Как выяснили ученые, вторая волна пандемии в Европе может быть связана с мутацией коронавируса среди испанских сельскохозяйственных рабочих. С лета 2020 года он

распространился по большей части Западной Европы, и на сегодня на него приходится значительная доля новых случаев заражения COVID-19. Мутировавший коронавирус получил название 20A.EU1, а ключевую роль в его распространении сыграли люди, которые возвращались из отпусков в Испании. По мнению генетика Базельского университета и автора статьи Эммы Ходкрофт, быстрое распространение 20A.EU1 показывает, что карантинные меры были недостаточными для сдерживания пандемии. Она также отметила, что вирус 20A.EU1 не похож ни на одну известную версию вируса Sars-Cov-2. Кроме того, в статье говорится, что до него была известна мутация, которая привела к появлению штамма коронавируса D614G. Ученые уверены, что он сделал вирус более заразным. Таня Штадлер из Высшей технической школы Цюриха отметила, что полученные за последнее время образцы вируса со всей Европы базируются именно на этом варианте коронавируса. Еще один соавтор исследования Иньяки Комас предполагает, что новый штамм мог быстро распространиться благодаря первоначальной вспышке. Напомним, ранее сообщалось, что в Европе резко вырос уровень смертности от COVID-19. При этом Всемирная организация здравоохранения отмечает, что темпы распространения коронавируса в мире снижаются.

Источник: MIGnews.com



УДК 578.825.11:616-053.5

**Е.М. ПОКРОВСКАЯ<sup>1</sup>, С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1,2</sup>, В.А. АНОХИН<sup>2</sup>, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА<sup>2</sup>, Х.С. ХАЕРТЫНОВ<sup>2</sup>, В.Н. КРАСНОЖЕН<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоглоточного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами

### Контактная информация:

**Халиуллина Светлана Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

**Цель исследования** — оценить распространенность инфицирования герпесвирусами слизистой носоглотки у детей с гипертрофией глоточной и небных миндалин с целью усовершенствования комплексных подходов к лечению. Проведено открытое сплошное проспективное аналитическое исследование, включавшее обследование и лечение 186 пациентов с хроническими аденоидитами. Пациенты были разделены на три группы. В первую группу включили 146 детей с диагнозом: аденоиды 3 степени — 90 человек; аденоиды 3 степени и гипертрофия небных миндалин 2–3 степени — 56 человек. Пациентам первой группы проводили эндоскопическую адено- или аденотонзиллотомию. Пациенты второй группы имели аденоиды 1–2 степени и получали консервативное лечение. Третью группу составили дети с компенсаторной гипертрофией небных миндалин и рецидивами аденоидов, которые имели в анамнезе эндоскопическую поднаркозную аденотомию. Всех пациентов обследовали на наличие ДНК Эпштейна — Барр и цитомегаловирусов в смывах из носо-, ротоглотки методом ПЦР.

**Результат** был положительным у 63,3% пациентов с гипертрофией глоточной миндалины и у 76,8% с гипертрофией глоточной и небных миндалин. Расчет отношения шансов указывал на то, что вероятность гипертрофии этих миндалин у детей, инфицированных герпесвирусами, в 3,3 раза выше (OR 3,3; 95% ДИ 1,2–9,1), чем у неинфицированных. Пациенты из первой группы с положительным результатом обследования на герпесвирусы, кроме хирургической и базовой терапии, получали препарат с противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Полученные результаты эндоскопической аденотомии и аденотонзиллотомии в сочетании с назначением этиотропной терапии свидетельствовали о высокой эффективности лечения.

**Ключевые слова:** аденоиды, гипертрофия глоточной миндалины, Эпштейна — Барр вирус, цитомегаловирус, лечение.

(Для цитирования: Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Хаертынов Х.С., Красножен В.Н. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоглоточного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 133-137)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-133-137

**E.M. POKROVSKAYA<sup>1</sup>, S.V. KHALIULLINA<sup>2</sup>, V.A. ANOKHIN<sup>2</sup>, K.R. KHALIULLINA<sup>2</sup>, KH.S. KHAERTINOV<sup>2</sup>, V.N. KRASNOZHEN<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Kazan (Volga) State University, Kazan<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

## Optimization of treatment of lymphopharyngeal ring organ hypertrophy in children infected with herpes viruses

### Contact details:

**Khaliullina S.V.** — MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infections**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7 (843) 267-80-06, **e-mail:** svekhal@mail.ru

**The purpose of the work is to evaluate the prevalence of herpes virus infection of nasopharynx mucosa in children with hypertrophy of adenoid and palatine tonsils to improve the complex treatment methods. An open continuous prospective analytical study was carried**

out, which included examination and treatment of 186 patients with chronic adenoiditis. The patients were divided into three groups. The first group included 146 children with a diagnosis of adenoids grade 3 — 90 people; adenoids grade 3, hypertrophy of the tonsils grade 2–3 — 56 people. Endoscopic adeno- or adenotonsillotomy was performed in patients of the first group. Patients of the second group had adenoids grade 1–2 and received conservative treatment. Patients of the third group were children with compensatory hypertrophy of the palatine tonsils and recurrences of adenoids, who had a history of endoscopic anesthetic adenotomy. All patients were examined for the presence of Epstein-Barr and cytomegaloviruses DNA in swabs from the nasopharynx and oropharynx by PCR.

The result was positive in 63,3% of patients with pharyngeal tonsil hypertrophy and in 76,8% of patients with pharyngeal and tonsil hypertrophy. The calculation of the odds ratio indicated that the probability of hypertrophy of these tonsils in children infected with herpes viruses is 3,3 times higher (OR 3,3; 95% CI 1,2–9,1) than in uninfected ones. Patients from the first group with a positive test result for herpes viruses, in addition to surgical and basic therapy, received a drug with antiviral and immunomodulatory activity. The results of endoscopic adenotomy and adenotonsillotomy in combination with the administration of etiotropic therapy indicated a high treatment efficiency.

**Key words:** adenoids, pharyngeal tonsil hypertrophy, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, treatment.

(For citation: Pokrovskaya E.M., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Khaertinov Kh.S., Krasnozhen V.N. Optimization of treatment of lymphopharyngeal ring organ hypertrophy in children infected with herpes viruses. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 133-137)

В последние годы отмечается устойчивый рост числа детей с заболеваниями органов лимфоидного кольца. По литературным данным, гипертрофия глоточной миндалины выявляется у трети всей детской популяции в мире, а ее удаление является самой частой хирургической операцией, проводимой детям [1–3].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно того, какой именно инфекционный агент считать ведущим в этиологии хронического аденоидита. По современным представлениям большое значение придают хронической бактериальной инфекции. Самыми частыми бактериальными патогенами традиционно являются *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* [4, 5]. В тоже время ряд авторов ведущей причиной гипертрофии аденоидных вегетаций считает лимфотропные вирусы: аденовирус, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна — Барр (ЭБВ). Проведенные ранее исследования показали, что частота выделения герпесвирусов со слизистой носоглотки у пациентов, перенесших аденотонзиллотомию, составляет в среднем около 80% [6–10]. У детей с клиникой аденоидитов и гипертрофией глоточной миндалины ЭБВ выделяли значимо чаще других респираторных вирусов [11].

Таким образом, в настоящее время нет единого понимания этиологии хронического воспаления лимфоидной ткани носоглотки у детей. Не исключено, что сочетанное воздействие бактериальной флоры и лимфотропных вирусов может стать причиной развития подобного рода процессов [4, 12].

Методы хирургического лечения гипертрофии глоточной миндалины (ГГМ) постоянно совершенствуются. Так, на смену стандартной аденотомии сегодня пришли эндоскопические методики [3, 9, 13, 14], что позволило значимо снизить риск развития ряда опасных операционных осложнений [15–17], повысить эффективность лечения с полным и надежным восстановлением носового дыхания [3, 18–20].

**Цель исследования** — оценить распространенность инфицирования герпесвирусами слизистой носоглотки у детей с гипертрофией глоточной и небных миндалин с целью усовершенствования комплексных подходов к лечению.

#### Материал и методы

Проведено открытое сплошное проспективное аналитическое исследование, в рамках которого

обследовано 186 детей в возрасте от 3 до 10 лет с различными вариантами гипертрофии лимфоидной ткани носоглоточного кольца. Работу проводили в ЛОР-отделении медицинского центра «Март» (г. Казань) в период с января по декабрь 2018 г. Задачи исследования не предусматривали необходимость набора контролей. Разделение на группы соответствовало характеру и выраженности гипертрофии лимфоидной ткани, что и определяло терапевтическую тактику (хирургическое вмешательство или консервативную терапию), соответственно, рандомизация не проводилась. 152 обследованным потребовалось хирургическое вмешательство. Оставшиеся 34 ребенка получили консервативное лечение.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы STATISTICA 8.0 и онлайн-калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators.html>).

При описании качественных показателей указывали абсолютное число больных с выявленным признаком, их долю (%) в общем числе обследованных и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки возможной связи двух признаков ( $r$ ) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряженности, вычисляли показатель отношения шансов (OR). При интерпретации результатов критической величиной уровня значимости считали 0,05.

В соответствии со степенью гипертрофии лимфоидной ткани носоглоточного кольца и особенностями течения заболевания (наличие рецидивов после хирургического вмешательства) общее число пациентов разделили на 3 группы. Данные приведены в табл. 1.

Пациенты первой группы предъявляли классические жалобы на затруднение носового дыхания, храп, синдром ночного апноэ. Диагноз подтверждался эндоскопическим осмотром носоглотки. Всем детям данной группы выполняли хирургическое лечение. Аденотомию и аденотонзиллотомию проводили под эндотрахеальным севорановым наркозом. Использовали роторасширители Dingman. Через полость носа вводили тонкий катетер из эластичного материала в ротоглотку, который захватывали пинцетом и завязывали снаружи. Аденотомию

**Таблица 1. Распределение пациентов по группам**  
**Table 1. Distribution of patients by groups**

| Группа |   | абс. число | доля (%) от общего числа, N = 186 |
|--------|---|------------|-----------------------------------|
| 1.     | 1.1 Аденоиды 3 степени                              | 90         | 48,4 (41,2–55,6)                  |
|        | 1.2 Аденоиды 3 степени в сочетании с ГНМ1 3 степени | 56         | 30,1 (23,5–36,7)                  |
| 2.     | Аденоиды 1–2 степени                                | 24         | 12,9                              |
| 3.     | Рецидивы  | 16         | 8,6                               |

Примечание: <sup>1</sup> — ГНМ — гипертрофия небных миндалин.  
 Note: <sup>1</sup> — ГНМ — hypertrophy of palatine tonsils.

выполняли специальной радиоволновой насадкой аппарата «Сургитрон» под контролем эндоскопа 70°. Остатки аденоидной ткани удаляли изогнутой шейверной насадкой в режиме реверса. Тонзиллотомию выполняли с помощью радиоволновой петли. Гемостаз осуществляли временной тампонадой носоглотки марлевыми шариками, при неэффективности — биполярной радиоволновой коагуляцией.

Перед удалением аденоидных вегетаций всех детей первой группы обследовали на возможное инфицирование ЭБВ и ЦМВ. Материал забирали в соответствии с общепринятыми методиками [21] стерильным тампоном со слизистой оболочки носоглотки (соскоб эпителиальных клеток) с последующим определением ДНК Эпштейна — Барр и цитомегаловируса методом ПЦР (качественный анализ) в режиме реального времени с использованием тест-систем «РеалБест» (ЗАО «Вектор-Бест»), на приборе ДТ-96 (НПФ «ДНК-Технология»). Исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории СИТИЛАБ, г. Казань. Повторный забор материала пациентам этой группы проводили через месяц после окончания курса этиотропной терапии.

Во вторую группу включили 24 пациентов (12,9% (8,1–17,7)) с хроническим аденоидитом, аденоидами 1–2 ст. Их также обследовали на наличие ДНК ЭБВ и ЦМВ в носо- и ротоглоточной слизи методом ПЦР [21].

Все дети получали базовое консервативное лечение по поводу хронического аденоидита в соответствии с Национальным руководством 2015 г. [3].

С учетом выраженных жалоб и изменений, выявленных в том числе при эндоскопическом осмотре и послуживших поводом к оперативному лечению, пациентам первой группы с положительным результатом обследования на герпесвирусы дополнительно к хирургической и базовой терапии [3] назначали препараты с противовирусной / иммуномодулирующей активностью (инозин пранобекс, ацикловир) в соответствии с инструкциями по применению.

Третью группу составили 16 пациентов (8,6% (4,6–12,6)) с гипертрофией небных миндалин 2–3 степени и рецидивами аденоидов, имеющих в анамнезе эндоскопическую аденотомию, выполненную под наркозом. При обращении пациенты третьей группы также обследовались на наличие ДНК ЭБВ и ЦМВ в носо- и ротоглотке методом ПЦР [21]. Шести детям из этой группы была выполнена реоперация.

Результаты

В первой группе пациентов положительный результат ПЦР получили у 100 из 146 детей (68,5% (61–76)). В подгруппе с аденоидными вегетациями 3 степени — у 57 из 90 (63,3% (53,4–73,2)), в подгруппе с гипертрофией глоточной и небных миндалин — у 43 из 56 (76,8% (76,9–95,1)),  $p = 0,089$  (статистически значимых различий между подгруппами не выявлено). ДНК ЭБВ в подгруппе 1.1 обнаруживали статистически значимо чаще, чем ЦМВ — у 28 (31,1% (21,6–40,6)) против 13 (14,4% (5,3–23,5)) детей соответственно,  $p = 0,008$ . В группе детей с аденоидами 3 степени в сочетании с гипертрофией миндалин 3 степени, си-

**Таблица 2. Частота выделения ДНК Эпштейна — Барр вируса, цитомегаловируса и их сочетания из ротоглотки обследованных детей**

**Table 2. Frequency of detection of Epstein — Barr, cytomegaloviruses and their combinations from the fauces of the examined children**

| Группы  |                      | Число наблюдений, n | ЦМВ + (а)   | ЭБВ + (б)   | ЭБВ + ЦМВ (в) | Полож. результат | Уровень значимости <sup>1</sup>        |
|---------|----------------------|---------------------|-------------|-------------|---------------|------------------|--|
| Гр. 1.1 | Ад. 3 ст.            | 90<br>100%          | 13<br>14,4% | 28<br>31,1% | 16<br>17,8%   | 57<br>63,3%      | $p_{a-b} = 0,008$<br>$p_{b-v} = 0,038$ |
| Гр. 1.2 | Ад. 3 ст., ГНМ 3 ст. | 56<br>100%          | 7<br>12,5%  | 25<br>44,6% | 11<br>19,6%   | 43<br>76,8%      | $p_{a-b} < 0,001$<br>$p_{b-v} = 0,006$ |
| Гр. 2   | Ад. 1–2 ст.          | 24<br>100%          | 4<br>16,7%  | 8<br>33,3%  | –             | 12<br>50%        |  |
| Гр. 3   | Рецидивы             | 16<br>100%          | 1<br>6,3%   | 11<br>68,6% | 1<br>6,3%     | 13<br>81,3%      | $p_{a-b} < 0,001$<br>$p_{b-v} < 0,006$ |

Примечание: <sup>1</sup> — указаны только статистически значимые различия между группами с верифицированным этиологическим диагнозом.

Note: <sup>1</sup> — only statistically significant differences between the groups with verified etiological diagnosis are shown.

**Таблица 3. Частота выделения ДНК Эпштейна — Барр вируса, цитомегаловируса и их сочетания из ротоглотки обследованных детей до и после курса этиотропной терапии**

**Table 3. Frequency of DNA detection of Epstein-Barr, cytomegaloviruses and their combinations from the fauces of the examined children before and after etiotropic therapy**

| Группы  |   | ЦМВ +             | ЭБВ +             | ЭБВ + ЦМВ         | Полож. результат  |
|---------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Гр. 1.1 | Ад. 3 ст.<br>N = 90 (100%)                | до лечения (1)    |                   |                   |                   |
|         |   | 13 (14,4%)        | 28 (31,1%)        | 16 (17,8%)        | 57 (63,3%)        |
|         |   | после лечения (2) |                   |                   |                   |
|         |   | 3 (3,3%)          | 8 (8,9%)          | 3 (3,3%)          | 14 (15,5%)        |
| p1      |   | $p_{1-2} = 0,009$ | $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{1-2} = 0,002$ | $p_{1-2} < 0,001$ |
| Гр. 1.2 | Ад. 3 ст.,<br>ГНМ 3 ст., N = 56<br>(100%) | до лечения (3)    |                   |                   |                   |
|         |   | 7 (12,5%)         | 25 (44,6%)        | 11 (19,6%)        | 43 (76,8%)        |
|         |   | после лечения (4) |                   |                   |                   |
|         |   | 4 (7,1%)          | 5 (8,9%)          | 5 (8,9%)          | 14 (25%)          |
| p       |   |                   | $p_{3-4} < 0,001$ |                   | $p_{1-2} < 0,001$ |

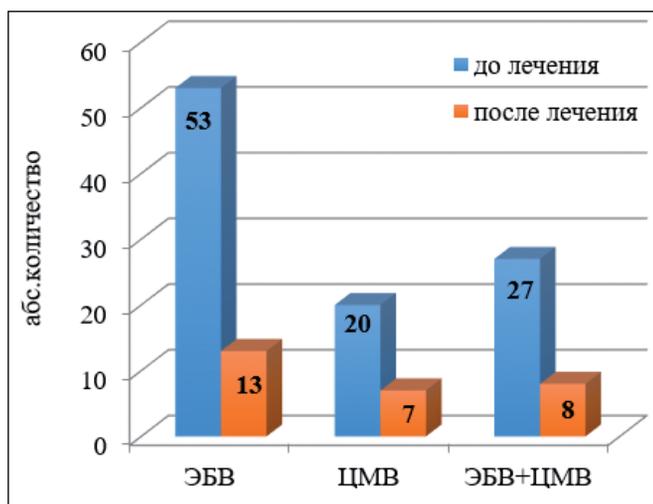
Примечание: <sup>1</sup> — указаны только статистически значимые различия между группами с верифицированным этиологическим диагнозом.

Note: <sup>1</sup> — only statistically significant differences between the groups with verified etiological diagnosis are shown.

туация аналогична: отрицательный результат ПЦР выявляли статистически значимо реже ( $p < 0,001$ ), а среди верифицированных возбудителей, основным так же являлся ЭБВ ( $p < 0,001$ ). Данные приведены в табл. 2.

Число пациентов без герпесвирусов в ротоглотке в группе с аденоидитами 1–2 степени было таким же, что и с положительным результатом ПЦР (по 12 человек). Количество детей, инфицированных ЭБВ или ЦМВ, в этой группе статистически значимо не различалось (33,3 против 16,7% соответственно),  $p > 0,05$ .

Доля пациентов с положительным результатом ПЦР в 3 группе составила 81,3% (62,2–100,4)



**Рисунок 1. Эффективность элиминации герпесвирусов со слизистой оболочки верхних дыхательных путей после курса специфической этиотропной терапии.**

**Figure 1. Efficiency of herpes viruses elimination from the upper air passages mucosa after the specific etiotropic therapy.**

(13 детей). ДНК ЭБВ выделяли в этой группе также статистически значимо чаще, чем ЦМВ или их сочетание,  $p < 0,001$ .

Повторное обследование детей 1 группы через месяц после курса этиотропной терапии показало отсутствие репликации вирусов на слизистой оболочке верхних дыхательных путей у 72% (63,2–80,8) ранее инфицированных. Данные приведены в табл. 3 и на рис.1.

Таким образом, эффективность этиотропного лечения в группе детей с ЭБВ составила 75,5% (64–87) (из 53 пациентов с положительным результатом при первичном обследовании 40 детей имели отрицательный результат при повторном обследовании — 40/53), с ЦМВ — 65% (44,1–85,9) (13/20), с сочетанием ЭБВ и ЦМВ — 70,7% (53,6–87,8) (19/27).

### Выводы

Проведенное исследование подтвердило необходимость обследования детей с гипертрофией органов лимфоидного кольца на наличие в мазках из ротоглотки ДНК лимфотропных герпесвирусов, поскольку проведенное лечение с использованием противовирусных / иммуномодулирующих препаратов позволило улучшить прогноз. Чаще всего гипертрофия миндалин у детей ассоциирована с ЭБВ. Установлена корреляция степени гипертрофии с частотой выделения герпесвирусов,  $p < 0,05$ . Следует заметить, что в подгруппе пациентов с гипертрофией глоточной и небных миндалин доля детей, инфицированных герпесвирусами, была самой большой. Более того, расчет отношения шансов указывает на то, что вероятность развития гипертрофии этих миндалин у детей, инфицированных герпесвирусами, в 3,3 раза выше (OR 3,3; 95% ДИ 1,2–9,1), чем в группе сравнения. Полученные результаты обосновали необходимость включения в общую схему хирургического и базового [3] лечения пациентов старше 3 лет курса противовирусной / иммуномодулирующей терапии.



Наблюдение за оперированными детьми, получившими курс этиотропной терапии, в течение 2 лет не выявило ни одного случая рецидивов аденоидных вегетаций. Компенсаторная гипертрофия небных миндалин была зарегистрирована лишь у 4 (2,7% (0,1-5,3)). Результаты ранее проведенных исследований показывают, что использование современных методов оперативного лечения гипертрофии аденоидных вегетаций в сочетании с этиотропной противовирусной терапией значительно снижает частоту рецидивов до 2–3% в последующие 2 года после операции. Пациенты, получившие вышеописанный комбинированный курс лечения, в повторных операциях не нуждались.

Наше исследование, наряду с проведенными ранее, еще раз указало на необходимость решения вопроса о включении этиотропной противовирусной терапии в комплексную терапию таких пациентов. Мы рассматриваем свое исследование как «выдвигающее гипотезу» и определяющее необходимость дальнейшей работы в этом направлении.

**Халиуллина С.В.**

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Покровская Е.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-9437-4895>

**Анохин В.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

**Халиуллина К.Р.**

<https://orcid.org/0000-0001-7327-7025>

**Хаертынов Х.С.**

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

**Красножен В.Н.**

<https://orcid.org/0000-0002-1564-7726>

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Л.М., Ланцов А.А. Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей. — СПб: Издание СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 1995. — 50 с.
2. Маккаев Х.М. Хронический адено tonsзиллит у детей как проблема педиатрии и детской оториноларингологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — Т. 7, № 11. Приложение. — С. 123–127.
3. Борзов Е.В. Аденоиды. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. Богомилского М.Р., Чистяковой В.Р. — 2015. — С. 225–232.
4. Бениова С.Н., Таранова С.В., Бабко С.В. Клинико-иммунологические особенности хронических заболеваний назально-ассоциированной лимфоидной ткани у детей // Вестник оториноларингологии. — 2014. — № 4. — С. 36–38.

5. Winther B., Gross B.C., Hendley J.O. et al. Location of Bacterial Biofilm in the Mucus Overlying the Adenoid by Light Microscopy // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2009. — Vol. 145 (12). — P. 1239–1245.

6. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpay H.C., Seyrek A., Orhan I., Karlıdağ G.E., Kaygusuz I. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis // The Turkish Journal of Ear Nose and Throat. — 2012. — Vol. 22 (1). — P. 32–37.

7. Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С. Особенности течения хронического аденоидита у часто болеющих детей, инфицированных герпес вирусами и атипичными патогенами // Вестник РГМУ. — 2015. — № 1. — С. 34–38.

8. Дроздова М. В. Лимфопролиферативный синдром у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (этиология, патогенез, клиническая и лабораторная диагностика): дисс. ... докт. мед. наук. — СПб., 2010. — 52 с.

9. Тюркина С.И. Оптимизация диагностики и лечения хронического аденоидита у часто болеющих детей: дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 2015. — 22 с.

10. Al-Salam S., Dhaheri S.A., Awwad A. Prevalence of Epstein-Barr virus in tonsils and adenoids of United Arab Emirates nationals // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 75 (9). — P. 1160–1166.

11. Faden H., Callanan V., Pizzuto M., Nagy M., Wilby M., Lamson D. et al. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and the irimpaction airway obstruction // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. — 2016. — Vol. 90. — P. 128–132. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.006

12. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Лубнина Т.В., Николаева А.И. Иммунологические показатели и энзиматическая активность лимфоцитов периферической крови у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Вестник оториноларингологии. — 2017. — № 2. — С. 42–45.

13. Русецкий Ю.Ю., Шишина В.Ю., Буянов А.П. Оценка эффективности функциональной органосохраняющей эндоскопической аденотомии с позиций доказательной медицины // Российская оториноларингология. — 2004. — Т. 3, № 10. — С. 86–90.

14. Красножен В.Н., Мангушев А.Р., Литовец Т.С. Аденомотомия — применение новых технологий // Практическая медицина. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 15–18.

15. Якушенкова А.П., Светлова Е.А., Баулин Б.С. Редкое осложнение в отдаленном периоде после «слепой» аденотомии // Российская ринология. — 2003. — № 3. — С. 35.

16. Козлов В.С., Карпов В.А. Анализ отдаленных результатов аденотомии, выполненной в условиях визуального контроля за носоглоткой // Российская ринология. — 2005. — № 2. — С. 186–187.

17. Гарашенко Т.И., Денисова О.А. Эндоскопическая хирургия носоглотки // Российская ринология. — 2005. — № 2. — С. 179–180.

18. Гаршина Е.В. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической аденоидэктомии и «стандартной» аденотомии: дисс. ...канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 20 с.

19. Ивойлов А.Ю. Рецидивирующие аденоиды и аденоидиты у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М. — 1989. — 27 с.

20. Байрак Д.М. К вопросу о рецидивах после аденотомии // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 15. — С. 252.

21. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции: методические рекомендации МР 3.1.0117-17. — Москва, 2018. — 48 с.

УДК 616-002.2

**В.Х. ФАЗЫЛОВ, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА, Э.Р. МАНАПОВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Клинико-лабораторная диагностика HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции

**Контактная информация:****Фазылов Вильдан Хайруллаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-917-254-89-97, **e-mail:** fazylov47@inbox.ru

**Цель исследования** — определение клинико-лабораторных критериев активности инфекционного процесса при HBsAg-негативной форме хронической HBV-инфекции.

**Материал и методы.** Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 59 пациентов с HBsAg-негативной формой хронической HBV-инфекции, которые по предварительным результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови имели единственный маркер заболевания — суммарные антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В (анти-HBcor) при отсутствии HBsAg. Для сравнительной характеристики использовались традиционные методы биологической статистики с достоверностью менее 95% по Стьюденту.

**Результаты.** При сравнительной характеристике двух групп по результатам ДНК-детекции в полимеразно-цепной реакции (DNA HBV+; n = 30 и DNA HBV-; n = 29) определялась сопоставимость по минимальной клинической картине преимущественно за счет сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта в 40, 31% случаев соответственно; серологическому спектру с обнаружением анти-HBcor (сум.) в 100% случаев при отсутствии HBsAg, маркеру воспаления и повышенной проницаемости мембраны гепатитов — активности фермента аланинаминотрансферазы на нормальном уровне в 65% случаев и нулевой стадии фиброза печени в 89% случаев.

**Выводы.** Таким образом, актуальность изучения HBsAg-негативного (скрытого, латентного, оккультного) гепатита В как источника инфекции с риском реактивации и последующим развитием процесса с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному приобретает на сегодняшний день особое значение для науки и практики здравоохранения.

**Ключевые слова:** HBsAg-негативный гепатит В, патогенез, диагностика.

(Для цитирования: Фазылов В.Х., Еремеева Ж.Г., Манапова Э.Р. Клинико-лабораторная диагностика HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 138-142)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-138-142

**V.KH. FAZYLOV, ZH.G. EREMEEVA, E.R. MANAPOVA**

Kazan State Medical University, Kazan

## Clinical-laboratory diagnostics of HBsAg-negative form of chronic HBV infection

**Contact details:****Fazylov V.Kh.** — MD, Professor of the Department of Polyclinical Therapy and General Practice**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-917-254-89-97, **e-mail:** fazylov47@inbox.ru

**The purpose of the work is to determine the clinical and laboratory criteria for the activity of the infectious process in HBsAg-negative chronic HBV infection.**

**Material and methods.** An in-depth clinical and laboratory examination of 59 patients with the HBsAg-negative form of chronic HBV infection was carried out. According to the preliminary results of an enzyme immunoassay of blood serum, the patients had the only marker of the disease — total antibodies to the core antigen of the hepatitis B virus (anti-HBcor) in the absence of HBsAg. Traditional methods of biological statistics were used with Student's reliability not less than 95%.

**Results.** Comparative characteristics of the two groups based on the results of DNA detection in the polymerase chain reaction (DNA HBV+; n = 30 and DNA HBV-; n = 29) established comparability in terms of the minimum clinical picture, mainly due to concomitant pathology of the gastrointestinal tract in 40, 31% of cases, respectively; serological spectrum with the detection of total anti-HBcor in



100% of cases in the absence of HBsAg, a marker of inflammation and increased permeability of the hepatitis membrane — the activity of the enzyme alanine aminotransferase at a normal level in 65% of cases, and the absence of liver fibrosis in 89% of cases.

**Conclusion.** Thus, the relevance of studying HBsAg-negative (hidden, latent, occult) hepatitis B is of particular importance for the science and practice of healthcare today, as a source of infection with a risk of reactivation and subsequent development of the process with an outcome in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

**Key words:** HBsAg-negative hepatitis B, pathogenesis, diagnosis.

(For citation: Fazylov V.Kh., Ereemeeva Zh.G., Manapova E.R. Clinical-laboratory diagnostics of HBsAg-negative form of chronic HBV infection. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 138-142)

Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с HBV-инфекцией, широкое внедрение специфической иммунопрофилактики и значительное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В, остаются одной из самых опасных проблем здравоохранения хронические формы болезни с исходом в цирроз и первичный рак печени (3–48%, более 67% случаев в различных регионах мира) [1–3]. Среди клинических форм хронического гепатита В,

поддерживающих эпидемическую напряженность, является HBsAg-негативный («оккультный», скрытый, латентный) вариант, диагностика которого вызывает затруднения у специалистов [1, 4, 5].

Согласно статистическим данным, оккультный гепатит В выявляется у 0,1–2,4% доноров крови и 5% населения США, 7,5–10% представителей азиатской популяции, 45–50% — потребителей инъекционных наркотиков, больных гемофилией и

**Таблица 1. Сравнительная клиничко-лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции**

**Table 1. Comparative clinical-laboratory characteristics of patients with HBsAg-negative form of chronic HBV infection**

| Показатели (n; %)                                      |                                       | HBsAg-негативная форма (DNA HBV-) (n = 30) | HBsAg-негативная форма (DNA HBV+) (n = 29) |
|--|---------------------------------------|--|--|
| Мужчины  |                                       | 16 (53,0%)                                 | 18 (62,0%)                                 |
| Женщины  |                                       | 14 (47,0%)                                 | 11 (38,0%)                                 |
| Возраст, лет (M ± m)                                   |                                       | 37,0 ± 5,0                                 | 34,0 ± 3,0                                 |
| Синдромы печеночной привязанности:                     |                                       |  |  |
| Астеновегетативный                                     |                                       | 5 (16,7%)                                  | 4 (13,8%)                                  |
| желудочно-кишечной дисфункции (диспепсический)         |                                       | 6 (20,0%)                                  | 4 (13,8%)                                  |
| желтушный  | +/- (сомнительный)                    | 1 (3,3%)                                   | 1 (3,4%)                                   |
|  | + (легкой степени)                    | –  | –  |
|  | ++ (средней степени)                  | –  | –  |
|  | +++ (тяжелой степени)                 | –  | –  |
| Гепатолиенальный синдром:                              |                                       |  |  |
| увеличение границ печени по Курлову (8–9–7 см)         | до 2 см                               | 12 (40,0%)                                 | 14 (48,3%)                                 |
|  | от 2 до 3 см                          | –  | –  |
|  | > 3 см                                | –  | –  |
| увеличение границ селезенки (пальпаторно / перкуторно) | до 2 см                               | –  | 1 (3,4%)                                   |
|  | от 2 до 3 см                          | –  | –  |
|  | > 3 см                                | –  | –  |
| Внепеченочные знаки:                                   | капиллярит                            | –  | –  |
|  | ангиоэктазии (сосудистые «звездочки») | –  | –  |
|  | «пальмарная» эритема                  | –  | –  |
| Отсутствие клинических проявлений                      |                                       | 19 (63,3%)                                 | 17 (58,6%)                                 |

**Таблица 2. Сравнительные показатели лабораторно-инструментальной диагностики HBsAg-негативной формы хронической HBV-инфекции**

**Table 2. Comparative indicators of clinical-laboratory diagnostics of HBsAg-negative form of chronic HBV infection**

| Показатели (n; %)                       |                                    | HBsAg-негативная форма (DNA HBV-) (n = 30) | HBsAg-негативная форма (DNA HBV+) (n = 29) |
|---|------------------------------------|--|--|
| Серологический спектр (в ИФА, ±), n (%) | HBsAg                              | Отрицательный                              | Отрицательный                              |
|   | HBeAg                              | Отрицательный                              | Отрицательный                              |
|   | анти-HBcог (сум.)                  | 30 (100%)                                  | 29 (100%)                                  |
|   | анти-HBcог IgM                     | Отсутствует                                | 12 (41,4%)                                 |
|   | анти-HBe (сум.)                    | Отсутствует                                | 8 (27, 6%)                                 |
|   | анти-HDV (сум.)                    | Отсутствует                                | Отсутствует                                |
|   | анти-HCV (сум.)                    | Отсутствует                                | Отсутствует                                |
| Вирусная нагрузка DNA HBV в ПЦР (МЕ/мл) | менее 200 МЕ/мл                    | Отрицательная                              | положительная (29 / 100%)                  |
|   | до 2000 МЕ/мл                      | -  | -  |
|   | 2000 МЕ/мл и выше                  | -  | -  |
| АЛТ, Ед/л                               | N (жен. — 19 Ед/л, муж. — 30 Ед/л) | 25 (83,3%)                                 | 19 (65,5%)                                 |
|   | ≥ 2-3 N                            | 5 (16,7%)                                  | 10 (34,5%)                                 |
|   | ≥ 3N                               | -  | -  |
| Степень фиброза (F) по METAVIR          | F <sub>0</sub>                     | 30 (100%)                                  | 26 (89,7%)                                 |
|   | F <sub>1</sub>                     | -  | 3 (10,3%)                                  |
|   | F <sub>2</sub>                     | -  | -  |
|   | F <sub>3</sub>                     | -  | -  |

хроническим гломерулонефритом, 8–51% — ВИЧ-инфицированных лиц, 95% — с хроническим гепатитом С и с отрицательным HBsAg у них [6, 7].

В течении многих лет HBsAg-поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV) используется как основной диагностический маркер заболевания, и в настоящее время его исчезновение из крови — признак прекращения виремии [1, 5]. Благодаря развитию и внедрению в практику молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики в частности полимеразно-цепная реакция (ПЦР) появилась возможность углубленного обследования пациентов с положительными серологическими маркерами (HBsAg, анти-HBs) — определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК/DNA) не только в сыворотке, плазме крови, но и в паренхиме печени с подтверждением активности инфекционного процесса [8].

При HBsAg-негативном гепатите отсутствуют практически все серологические маркеры, кроме

сывороточных антител к сердцевинному антигену (анти-HBcог суммарные (сум.)), а виремия столь незначительная, что чувствительность методы ПЦР должна быть сверхдостаточной для выявления ДНК, что не всегда достигается на практике [4, 9, 10].

**Цель исследования** — определение клинико-лабораторных критериев активности инфекционного процесса при HBsAg-негативной форме хронической HBV-инфекции.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 59 пациентов с подозрением на гепатит В в возрасте от 18 до 65 лет (мужчин — 58%, женщин — 42%) с наличием в сыворотке крови скрининговых анти-HBcог суммарных при отсутствии HBsAg и не имеющих проявления болезни.

Для верификации гепатита В использовались, кроме клинико-анамнестического и эпидемиологического обследования, иммуноферментный ана-

лиз (ИФА) с расширенной серологической панелью (HBsAg, HBeAg, анти-HCV сум.); арбитражным тестом репликативной активности вируса гепатита В — ПЦР в количественном варианте с чувствительностью 5–15 МЕ/мл.

Из исследования были исключены лица, инфицированные вирусами HDV, HCV и HIV.

Воспалительный процесс на уровне гепатобилиарной системы оценивался на основании традиционных клинико-биохимических методов лабораторной диагностики (полный клинический анализ крови, определение функциональных проб печени), а также инструментальных пособий (ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, фибросканирования печени) для исключения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Контрольную группу здоровых лиц составили 50 доноров, сопоставимых по возрасту, полу, не имеющих в анамнезе данных о перенесенных остром гепатите В, маркеров хронического гепатита В (ХГВ), ХГВ+Д (HDV), хронического гепатита С (ХГС/НСV) и ВИЧ-инфекции (HIV).

Для сравнительной характеристики использовались традиционные методы биологической статистики (программа Microsoft Excel 2010) с оценкой статистической значимости менее 95% по Стьюденту. Качественные показатели представлены в абсолютных и в (%) относительных величинах.

### Результаты

Сравнительный клинико-лабораторный инструментальный анализ (табл. 1, 2) сформированных двух групп после результатов ДНК-детекции (HBsAg-негативный гепатит В (DNA HBV<sup>-</sup>, n = 30: мужчин 16, женщин 14 в возрасте 37,0 ± 5,0 лет и HBsAg негативный гепатит В (DNA HBV<sup>+</sup>, n = 29: мужчин 18, женщин 11 в возрасте 34,0 ± 3 года) показал сопоставимость по:

а) минимальной клинической нагрузке (табл. 1), связанной преимущественно с наличием сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта в 40, 31% случаев соответственно при отсутствии клинических проявлений в пределах 63–58%;

б) серологическому спектру с обнаружением анти-HBc<sub>ог</sub> (сум.) в 100% случаев и отсутствием HBsAg (табл. 2);

в) маркеру воспаления и повышенной проницаемости мембраны гепатоцитов — активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) на нормальном уровне (N) в 65% случаев (табл. 2);

г) степени фиброза печени на уровне F0 в 89% случаев (табл. 2).

Однако следует отметить, что у пациентов (n = 29) с маркером репликативной активности ДНК+, несмотря на вирусную нагрузку печени 200 МЕ/мл, в 41,4% случаев были выявлены анти-HBc<sub>ог</sub>IgM, повышение уровня АЛТ более 2–3 N у 34,5% и F1 у 10,3% человек, анти-HBe (сум.) у 27,6%, что указывает на определенную фазу активации инфекционного процесса при отсутствии клинических проявлений болезни (табл. 1).

В наших ранних публикациях было показано, что при обследовании в ПЦР доноров (n = 502) с положительной реакцией ИФА по анти-HBc<sub>ог</sub> (сум.) без HBsAg у 5,8% выявлен DNA HBV [11, 12]. В аналитической работе, посвященной выявлению скрытой формы гепатита В, описано выявление сывороточных суммарных анти-HBc<sub>ог</sub> при отсутствии HBsAg у 186 доноров (18,2%) с ДНК-детекцией в 4,6% случаев [1, 10, 13, 14].

Отсутствие клиники при латентном течении хронических вирусных гепатитов, в том числе HBsAg-негативного варианта хронической HBV-инфекции компенсируется динамикой активности АЛТ как надежного критерия воспалительной реакции со стороны гепатоцитов и как доступного на практике лабораторного теста при хронической HBV-инфекции, известна существенная особенность у 25% пациентов с низкоуровневой репликативной активностью вируса гепатита В и нормальным показателем АЛТ, воспалительный процесс в печени может развиваться на классическом законе инфекционного процесса с формированием фиброза с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 5, 15].

В исследовании сотрудников кафедры инфекционных болезней КГМУ Д.Т. Бещимовой, Д.Ш. Еналеевой [13], было показано что у 12% доноров, имеющих сывороточные суммарные анти-HBc<sub>ог</sub> в отсутствии HBsAg, при диспансерном наблюдении в течение 3 лет у 27,6% имело место волнообразная гипербилирубинемия в 1,5 N и гиперферментемия (АЛТ) в 1,5–2 N.

Реактивация HBsAg-негативного варианта хронической HBV-инфекции с клинической манифестацией гепатита описана при назначении иммуносупрессивной терапии пациентам с нефротическим синдромом на химиотерапию с развитием острой печеночной недостаточности и летальным исходом в 37,5% случаев. Ускорение процесса дисфункции печени с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы отмечено при злоупотреблении алкоголем, в том числе при низкой вирусной нагрузке DNA HBV в ПЦР и нормальным уровнем АЛТ [7, 15–18].

### Выводы

HBsAg-негативный вариант гепатита В — это хроническая форма HBV-инфекции с низкоуровневой репликативной активностью вируса по результатам ПЦР-детекции, «изолированным» серологическим маркером — суммарным анти-HBc<sub>ог</sub> при отсутствии HBsAg по результатам ИФА и волнообразной динамикой активности воспалительного процесса в гепатоцитах по уровню АЛТ в сыворотке крови.

Изменения антигенной структуры вируса гепатита В и мутации DNA HBV затрудняет их выявление в крови даже высокочувствительными методами лабораторной диагностики, что требует создания новых тест-систем или определения DNA HBV в биоптатах печени.

### Фазылов В.Х.

<http://orcid.org/0000-0003-4333-6316>

### Еремеева Ж.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-2711-0624>

### Манапова Э.Р.

<http://orcid.org/0000-0003-4300-4602>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и Д: руководство для врачей. — М.: МЕД-пресс-информ, 2011. — 404 с.

2. Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Якупова Ф.М. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — Т. 9, № 3. — С. 39–46. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.3.39-46>

3. Еремеева Ж.Г., Минуллин И.К., Платонова О.В. и др. Диагностика и специфическая профилактика вирусного гепатита В в условиях специализированного лечебно-профилактического учреждения // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96, № 6. — С. 923–929.



4. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Громова Н.И., Проблема скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2012. — № 4. — С. 58–66.

5. Рахманова А.Г., Александров П.А., Шаройко В.В. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развития гепатоцеллюлярной карциномы (обзор) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2015. — № 3. — С. 78–87.

6. Fillipini P., Coppola N., Pisapia R. et al. Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy // AIDS. — 2006. — Vol. 20 (9). — P. 1253–1260.

7. Fontenele A.M.M., Fliho N.S., Ferreiraet A.S.P. Occult hepatitis B in patients on hemodialysis: a review // Annals of Hepatology. — 2013. — Vol. 12 (4). — P. 359–363.

8. Raimonda G., Allain J.P., Brunetto M.R. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // J. Hepatology. — 2008. — Vol. 39 (4). — P. 652–657.

9. Allain J.P., Mihaljevich I., Gonzalez-Fralleet M.I. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection // Transfusion. — 2013. — Vol. 53 (7). — P. 1405–1415.

10. Gonzalez J., Narraro J., Rodrigersde S.E., Martinez A. Diagnosis and menegement of occult hepatitis B virus infection: a short revive // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 3 (1). — P. 63–69.

11. Еремеева Ж.Г., Фазылов В.Х. Донорская кровь как фактор передачи вируса гепатита В с формированием хронической HBV-инфекции: вопросы верификации, контроля и профилактики

(обзор литературы) // Трансфузиология. — 2018. — Т. 19, № 3. — С. 61–73.

12. Еремеева, Ж.Г., Фазылов В.Х. Выявление оккультного гепатита В при тестировании донорской крови // Вестник РГМУ. — 2017. — № 1. — С. 66–69.

13. Еналеева Д.Ш., Бешимова Д.Т. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусном гепатите В // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 3. — С. 456–457.

14. Семёнов А.В., Вашукова С.С., Рахманова А.Г. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в г. Санкт-Петербурге // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — № 3. — С. 61–64.

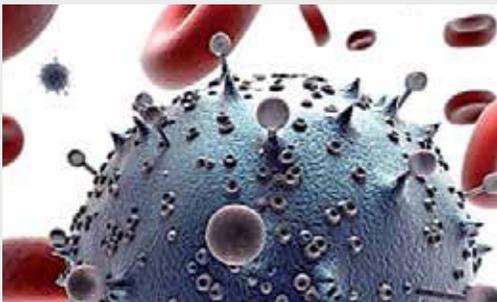
15. Танащук Е.Л. Особенности течения смешанного (вирусного и алкогольного) варианта поражения печени // Гепатол. форум. — 2015. — № 4. — С. 24–27.

16. Chemin I., Tempoet G. Clinical impact of occult HBV infection // J. Clin.Virol. — 2009. — Vol. 34 (3). — P. 15–21.

17. Chemin I., Zouliw F., Merle P. High incidence of hepatitis B infections among chronic hepatitis cases of un know aetiology // Hepatol. — 2001. — Vol. 34 (3). — P. 447–459.

18. «Оккультный» гепатит В: этиопатогенетические аспекты диагностики. Инфекционные и практические вопросы иммунологии и инфектологии. Сборник научных статей международной научно-практической конференции, 3–5 октября 2018 г. — Уфа, 2018. — Т. 2. — С. 43–49.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ВЫЯВЛЕНЫ НОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19

Выпадение волос является одним из последствий коронавируса COVID-19. К такому выводу пришли ученые японского Национального центра глобального здравоохранения и медицины, как передает NHK.

В рамках исследования они опросили пациентов, средний возраст которых составил 48 лет, выписанных из больниц с февраля по июнь 2020 года. Через четыре месяца после выписки 11% переболевших жаловались на одышку, 10% — на усталость и нарушение обоняния, 6% — на кашель, один — на

нарушения вкусовых ощущений. Около четверти пациентов, среди которых больше всего было мужчин, страдали от выпадения волос через два месяца с момента заболевания. Пятеро опрошенных вылечились за 2,5 месяца. Остальные девять страдали от выпадения волос на момент исследования. По данным телеканала, выпадения волос наблюдались также у вылечившихся от Эболы и лихорадки денге. По мнению одного из авторов исследования, к таким последствиям мог привести стресс из-за длительного лечения от COVID-19.

Источник: MIGnews.com



УДК 616.155.2:616.36-002

**Н.В. ГАЛЕЕВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Роль тромбоцитов как одного из маркеров активности инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни

**Контактная информация:****Галеева Нелли Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней**Адрес:** 420073, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49, **тел.:** +7 (843) 268-80-72, **e-mail:** Nelli\_04@mail.ru

**Цель исследования.** При обострении естественного течения ХГС на разных сроках инфицирования на фоне функциональной недостаточности печени определить роль Тг как одного из прогностического признака активации инфекционного процесса.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 460 человек (244 мужчин и 216 женщин), разделенных на три группы в зависимости от числа Тг, согласно фазам синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС): I группа гиперкоагуляции —  $Tr > 350 \times 10^9/l$ ,  $n = 36$ ; II группа — фаза разнонаправленных сдвигов —  $Tr 350-200 \times 10^9/l$ ,  $n = 148$ ; III группа гипокоагуляции — число  $Tr < 200 \times 10^9/l$ ,  $n = 276$ ), куда вошли и больные с циррозом печени ( $n = 97$ ) в исходе ХГС. Анализировали число Тг, их максимальную амплитуду (МА) спонтанной агрегации у пациентов с активным инфекционным процессом, проявляющиеся показателями функциональных проб печени (аланинаминотрансфераза, общий билирубин и его прямая фракция, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин) и степени фиброза.

**Выводы.** Число и функция кровяных пластинок при обострении ХГС тесно связаны не только с воспалением ткани печени, но и с длительностью инфицирования, что отражается на проявлениях синдрома ДВС. Чем длительнее по времени сроки заражения и активнее инфекционный процесс, тем выраженнее фаза гипокоагуляции с низким числом Тг, признаками холестаза и фиброзированием ткани печени. Взаимосвязь снижения числа Тг с нарушением функциональных проб печени и выраженностью фиброза подтверждается наличием между ними корреляционных связей. Независимо от фаз синдрома ДВС характерно повышение МА спонтанной агрегации Тг, особенно выраженное в фазе гипокоагуляции.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, хронический гепатит С, функциональные пробы печени.

**(Для цитирования:** Галеева Н.В. Роль тромбоцитов как одного из маркеров активности инфекционного процесса у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 143-149)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-143-149

**N.V. GALEEVA**

Kazan State Medical University MH of RF, Kazan

## Role of platelets as one of the markers of the infectious process activity in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation

**Contact details:****Galeeva N.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of infectious Diseases**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7 (843) 268-80-72, **e-mail:** nelli\_04@mail.ru.

**The purpose.** To determine the role of Tr as one of the prognostic signs of the infectious process activation in case of exacerbation of the natural course of CHC at various periods of infection against the background of functional liver failure.

**Material and methods.** 460 people (244 men and 216 women) were observed, divided into three groups depending on the number of Tr, according to the phases of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC): group I — hypercoagulation:  $Tr > 350 \times 10^9/l$ ,  $n = 36$ ; group II — phase of multidirectional shifts:  $Tr 350-200 \times 10^9/l$ ,  $n = 148$ ; group III — hypocoagulation:  $Tr < 200 \times 10^9/l$ ,  $n = 276$ , including patients with liver cirrhosis ( $n = 97$ ) in the CHC outcome. We analyzed the number of Tr and their maximum amplitude

(MA) of spontaneous aggregation in patients with an active infectious process, which is manifested clinically by indicators of liver functional tests (alanine aminotransferase, total bilirubin and its direct fraction, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, total protein, albumin) and the degree of fibrosis.

**Conclusion.** The number and function of blood platelets in exacerbation of HCV are closely related not only to inflammation of the liver tissue, but also to the duration of infection, which is reflected in the manifestations of DIC syndrome. The longer the time of infection and the more active the infection process, the more pronounced the phase of hypocoagulation with a low Tr number, signs of cholestasis and fibrosis of the liver tissue. The relationship between the decrease in the number of platelets with impaired liver function tests and the severity of fibrosis is confirmed by the presence of correlations between them. Regardless of the phases of the DIC syndrome, an increase in the MA of spontaneous Tr aggregation is characteristic, especially expressed in the hypocoagulation phase.

**Key words:** platelet aggregation, chronic hepatitis C, functional liver tests.

(For citation: Galeeva N.V. Role of platelets as one of the markers of the infectious process activity in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 143-149)

Печень — орган, отвечающий за многие обменные процессы у человека. Сбой ее работы сопровождается множественными биохимическими и гематологическими нарушениями в системах организма. Природа этих нарушений и клиническое значение остаются предметом обсуждения. Исследование функций печени позволяют составить картину патологического процесса в организме в целом. Особенностью метаболизма печени является не только уменьшение синтеза факторов гемостаза при хроническом гепатите, но и в значительной степени отражение общих для всех клеток организма перестройки, в том числе и для тромбоцитов (Tr) [1]. Известно, что гематологические нарушения зависят от времени инфицирования, Синдром ДВС поэтому может протекать по-разному, в зависимости от сроков заражения. Чем длительнее инфекционный процесс, тем значительнее выражен этот синдром. Тромбоциты, их функциональная активность — обязательные признаки этого синдрома, как нельзя лучше отражают этот процесс.

У больных хроническим гепатитом С (ХГС) доказано наличие более низких значений Tr по сравнению со здоровыми лицами. При этом у 20% обследованных с патологией печени это снижение достигает значительной тромбоцитопении [2, 3], которая нарастает параллельно с прогрессированием заболевания и развитием гиперспленизма [4]. Проявление гематологических манифестаций в виде снижения числа Tr с усилением тяжести патологии печени и переходом хронического гепатита в цирроз и их дисфункции являются частыми феноменами у пациентов с хронической патологией печени, включая вирусные [5–10]. Микроциркуляторные нарушения и связанные с ними значительные изменения функциональных свойств Tr способствует более тяжелому течению болезни и формированию затяжных и хронических форм заболевания печени [6, 8, 11–13].

#### Цель исследования

При обострении естественного течения ХГС на разных сроках инфицирования на фоне функциональной недостаточности печени определить роль Tr как одного из прогностического признака активности инфекционного процесса.

#### Материал и методы

Для достижения поставленной цели было проведено нерандомизированное открытое сравнительное исследование в условиях реальной клинической практики.

Под наблюдением находилось 460 пациентов ХГС (244 мужчин — 53,1% (95% ДИ 49–58) и 216 женщин — 46,9% (95% ДИ 42–51) с обострением естественного течения заболевания. Клинически это проявлялось усилением выраженности астено-вегетативного (слабость, быстрая утомляемость, сонливость, снижение работоспособности), диспепсического (боли в подреберье справа, ухудшение аппетита, вздутие живота, нарушение стула, несварение желудка, отрыжка) синдромов, кожного зуда, увеличением печени и селезенки. Степень проявления клинических симптомов зависела от сроков инфицирования.

Кровяные пластинки — одни из самых чувствительных и обязательных составляющих синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [1, 14, 15]. В связи с этим был выбран патогенетический подход — анализировать у больных ХГС роль Tr с учетом хорошо известных степеней этого синдрома. Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от числа Tr согласно фазам ДВС. Первая группа соответствовала фазе гиперкоагуляции (число Tr > 350 x 10<sup>9</sup>/л); вторая группа — фазе разнонаправленных сдвигов (ФРС) (число Tr 350–200 x 10<sup>9</sup>/л), которую ряд авторов считают переходной — гипер-гипокоагуляционной стадией ДВС. При этой фазе у больного одновременно могут иметь место явления гипер- и гипокоагуляции [16–18]. Для третьей группы характерна гипокоагуляция (число Tr < 200 x 10<sup>9</sup>/л).

По нашим данным наибольшее число больных ХГС пришлось на фазу гипокоагуляции — 60%, (95% ДИ 56–64), 276/460, которую составили больные ХГС — 39%, 179/460, и пациенты с циррозом печени (ЦП) — 21%, 97/460 в исходе ХГС класса А (n = 82) по Child — Turcotte — Pugh [19], класса В (n = 15). В ФРС количество пациентов составило 32,2% (95% ДИ 28–36), 148/460. Наименьшее число больных оказалось в фазе гиперкоагуляции — 7,8% (95% ДИ 6–10), 36/460.

Медиана (Me (Q1–Q3)) возраста пациентов составила: в фазу гиперкоагуляции — 33 (28–38) года; в ФРС — 38 (34–42) лет; в фазу гипокоагуляции 45 (39–56) лет.

Хронический гепатит С — системное заболевание, протекающее с наличием коморбидности с иной патологией внутренних органов и с внепеченочными проявлениями [20]. Из 460 наблюдаемых пациентов наличие коморбидных состояний установлено у 332 (72,8%) больных. Среди них заболевания желудочно-кишечного тракта установлены у 62,1%, 206/332 пациентов, сердечно-сосудистой

**Таблица 1. Клинические проявления больных ХГС в зависимости от фаз синдрома ДВС (n = 460)****Table 1. Clinical manifestations in CHC patients depending on the phases of DIC syndrome (n = 460)**

| Основные сведения  | Гиперкоагуляция<br>Tr > 350 × 10 <sup>9</sup> /л<br>n = 36<br>Tr < 200 × 10 <sup>9</sup> /л<br>n = 179 | ФРС<br>Tr 350–<br>200 × 10 <sup>9</sup> /л<br>n = 148<br>ЦП<br>n = 97 | Гипокоагуляция |              |
|--|--|---|----------------|--------------|
|  |  |   |                |              |
| %, абс. ч. / всего   |  |   |                |              |
| Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна) | 50,0%,<br>18/36  | 58,1%, 86/148   | 60,9%, 109/179 | 86,6%, 84/97 |
| Синдром желудочно-кишечных дисфункций:   |  |   |                |              |
| – ухудшение аппетита;  | 8,34%,<br>3/36   | 8,11%, 12/148   | 8,38%, 15/179  | 9,28%, 9/97  |
| – тяжесть, боль в эпигастрии;  | 16,6%,<br>6/36   | 20,3%, 30/148   | 20,7%, 37/179  | 26,8%, 26/97 |
| – изжога;  | 2,78%,<br>1/36   | 2,71%, 4/148  | 8,94%, 16/179  | 8,25%, 8/97  |
| – тошнота;   | 2,78%,<br>1/36   | 3,38%, 5/148  | 4,47%, 8/179   | 5,16%, 5/97  |
| – тяжесть, боль в правом подреберье;   | 19,5%,<br>7/36   | 20,9%, 31/148   | 33,5%, 60/179  | 57,7%, 56/97 |
| – вздутие живота;  | 5,56%,<br>2/36   | 3,38%, 5/148  | 3,91%, 7/179   | 5,16%, 5/97  |
| – неустойчивый стул  | 2,78%,<br>1/36   | 4,06%, 6/148  | 5,59%, 10/179  | 6,19%, 6/97  |
| Увеличение печени по Курлову   |  |   |                |              |
| – до 1 см  | 33,3%,<br>12/36  | 19,6%, 29/148   | 15,1%, 27/179  | 12,4%, 12/97 |
| – от 1 до 3 см   | 22,2%,<br>8/36   | 22,3%, 33/148   | 25,7%, 46/179  | 75,3%, 73/97 |
| – > 3 см   | 5,56%,<br>2/36   | 5,4%, 8/148   | 7,27%, 13/179  | 12,4%, 12/97 |
| Увеличение границ селезенки,   | 8,34%,<br>3/36   | 10,1%, 15/148   | 24,6%, 44/179  | 40,2%, 39/97 |
| Без клинических проявлений   | 13,9%,<br>5/36   | 12,2%, 18/148   | 11,2%, 20/179  | –            |

Примечание: ФРС — фаза разнонаправленных сдвигов.

Note: ФРС — phase of multidirectional shifts.

системы — у 27,4%, 91/332, респираторного тракта — у 7,23%, 24/332, мочевыделительной системы — у 5,73%, 19/332, органа зрения — у 7,84%, 26/332, нервной системы — у 9,34%, 31/332, кожи — у 3,32%, 11/332, ЛОР органов — 15,1%, 50/332.

Активность инфекционного процесса ХГС, несмотря на наличие множественной патологии, сопровождающей ХГС на всех сроках исследования, из-за недостаточности клинических проявлений лучше отражают лабораторные данные, ввиду вялотекущего воспаления печени, проходящего малосимптомно вплоть до самого ЦП. У 44 из 97% наблюдаемых нами больных ХГС в исходе в ЦП заболевание впервые было выявлено уже на стадии цирроза.

Клинические проявления синдрома ДВС также запоздывают. Его проявление в виде кровоточивости мы можем увидеть на поздних сроках болезни, хотя лабораторные данные, в том числе изменение числа Tr, их функции, возникают намного раньше. Выраженность клиники была наиболее значима у пациентов в фазу гипокоагуляции (табл.1).

Из функциональных проб печени (ФПП) у больных ХГС анализировали: аланинаминотрансферазу (АЛТ), общий билирубин (ОБ), его прямую фракцию (ПБ), щелочную фосфатазу (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТ) и альбумин. Уровень фиброза определяли методом транзиентной эластометрии с помощью аппарата «Фиброскан» (Fibro Scan компании «Echo Sens», Франция). Спонтанную агрега-

**Таблица 2. Число Тг ( $\times 10^9/\text{л}$ ) по фазам ДВС-синдрома, в зависимости от длительности инфицирования вирусом гепатита С**

**Table 2. Number of Tr ( $\times 10^9/\text{л}$ ) by DIC-syndrome phases depending on the duration of the hepatitis C infection**

| Годы инфицирования  |   | Гиперкоагуляция<br>Tr > 350 $\times 10^9/\text{л}$<br>n = 36 | ФРС<br>Tr 350–200 $\times 10^9/\text{л}$<br>n = 148  | Гипокоагуляция + ЦП<br>Tr < 200 $\times 10^9/\text{л}$<br>n = 276                            |
|---|---|--|--|--|
| Me (Q1–Q3)  |   |  |  |  |
| до 5 лет  | 1 | 336 (329–343)<br>n = 13                                      | 234 (221–262)<br>n = 42  | 190 (116–200)<br>n = 30  |
| 6–10 лет  | 2 | 324 (310–344)<br>n = 23                                      | 247 (227–272)<br>n = 64  | 175 (158–181)<br>n = 63  |
| 11–15 лет   | 3 | –  | 214 (210–235)<br>n = 30  | 167 (123–182)<br>n = 67  |
| 16–25 лет   | 4 | –  | 213 (208–237)<br>n = 12  | 151 (106–187)<br>n = 116   |
| p критерий<br>Манна — Уитни<br>между группами<br>с 1 по 4 |   | p 1–2 > 0,05   | p 1–2 > 0,05<br>p 1–3 > 0,05<br>p 1–4 < 0,05<br>p 2–3 < 0,05<br>p 2–4 < 0,01<br>p 3–4 > 0,05 | p 1–2 > 0,05<br>p 1–3 > 0,05<br>p 1–4 > 0,05<br>p 2–3 > 0,05<br>p 2–4 < 0,05<br>p 3–4 > 0,05 |

*Примечание: Me (Q1–Q3) — медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). ФРС — фаза разнонаправленных сдвигов.*

*Note: Me (Q1–Q3) — median and interquartile range (values of the 25th and 75th percentiles). ФРС — phase of multidirectional shifts.*

цию Тг оценивали по ее максимальной амплитуде (МА) на оптическом агрегометре АТ-02 в богатой тромбоцитами цитратной плазме.

Здоровая группа состояла из 102 человек в возрасте от 22 до 50 лет, давших информированное согласие на обследование.

Полученные результаты обработаны с использованием программы STATISTICA 10. При описании результатов указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q1 и Q3) в формате Me (Q1–Q3). Для изучения связи между явлениями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия между двумя независимыми совокупностями оценивались с помощью критерия Манна — Уитни. Результаты считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Хронический гепатит С имеет длительное течение и разную активность инфекционного процесса во многом зависящую от сроков инфицирования. В группе больных с гипокоагуляцией и ЦП преобладали пациенты с более длительным сроком инфицирования — 16 (11–19) и 20 (13–22) лет. В фазы гиперкоагуляции и ФРС годы инфицирования были короче — 4 (3–5) и 12 (5–15) лет. Тромбоцитопения нарастала параллельно с прогрессированием заболевания. Особенно это заметно на более поздних сроках инфицирования (табл. 2).

Активность показателей ФПП, уровень фиброза и их динамика в процессе течения ХГС тесно связаны со сроками инфицирования и, естественно, с фазами синдрома ДВС. Чем дольше по времени инфицирован пациент, тем значительно выражены воспаление в ткани печени, признаки холестаза, степень фиброза и.т. д., и тем меньше число кро-

вяных пластинок. Деление на фазы синдрома ДВС в целом отражали временные стадии естественного течения инфекционного процесса ХГС. В итоге обострение естественного течения гепатита С — это плавное движение по фазам ДВС-синдрома, сопровождающееся постоянным снижением числа Тг.

Несомненный интерес при ХГС представляет связь числа Тг с воспалением ткани печени, Фермент аланинаминотрансфераза (АЛТ) на сегодняшний день один из общепринятых лабораторных показателей ФПП и классический маркер, наиболее ярко отражающий выраженность этого воспаления. Оценку активности АЛТ у наблюдаемых пациентов проводили, базируясь на свои результаты. Уровень медианы АЛТ здоровых мужчин был выше по сравнению с женщинами ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

В работе D. Prati с соавт. (2002) показана аналогичная разница в уровне АЛТ между мужчинами и женщинами у 6835 доноров крови [21]. Есть и новые данные в отношении оценки активности АЛТ при болезнях печени [22, 23]. Разница в активности АЛТ сохранялась и в группах больных ХГС согласно фазам ДВС — синдрома. Рост величины АЛТ был более рельефен при гипокоагуляции. По мере снижения числа Тг нарастала активность АЛТ по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ).

Показатель ФПП — общий билирубин и его прямая фракция, конечно, не столь ярко отражают активность инфекционного процесса у больных ХГС как АЛТ. Для ХГС не характерно повышение уровня общего билирубина с выходом за пределы популяционных норм, особенно на ранних стадиях болезни. Скорее, это прогностически неблагоприятный признак течения ХГС. Тем не менее при анализе уровня медианы ОБ в зависимости от фаз ДВС-синдрома обнаружена статистически значимая разница в его показателях относительно контроль-

**Таблица 3. Функциональные пробы печени больных ХГС и здоровых лиц по фазам синдрома ДВС (n = 460)**

**Table 3. Functional tests of liver in CHC patients and healthy persons by the DIC syndrome phases (n = 460)**

| Показатели   |   | АЛТ<br>ед./л (муж)<br>n = 244  | АЛТ<br>ед./л (жен)<br>n = 216  | ОБ<br>мкмоль/л   | ПБ<br>мкмоль/л   | ЩФ<br>ед./л   | ГГТ<br>ед./л   | Альбумин<br>г/л   |
|--|---|--|--|--|--|---|--|---|
| Me (Q1-Q3) медиана и значения 25-го и 75-го перцентилей            |   |  |  |  |  |   |  |   |
| Здоровые<br>n = 102  | 1 | 24,9<br>(18-39)<br>N = 46  | 16,6<br>(12-18)<br>N = 56  | 11,9<br>(7-15)   | 3,3<br>(2,7-4,4)   | 73,2<br>(52-108)  | 15,8<br>(12-20)  | 44,8<br>(40-51)   |
| Больные ХГС  |   |  |  |  |  |   |  |   |
| Гиперкоагуляция<br>Tr - 354<br>(344-378)<br>n = 36                 | 2 | 58,4<br>(32-86)<br>n = 21  | 52,0<br>(35-60)<br>n = 15  | 11,1<br>(10-14)  | 3,2<br>(2,6-4,6)   | 75,0<br>(61-100)  | 23,3<br>(18-49)  | 46,9<br>(44-50)   |
| ФРС<br>Tr - 255<br>(236-282)<br>n = 148                            | 3 | 70,7<br>(28-176)<br>n = 79   | 54,9<br>(35-87)<br>n = 69  | 13,6<br>(10-17)  | 4,1<br>(3,0-5,0)   | 80,8<br>(55-169)  | 35,5<br>(22-47)  | 45,4<br>(40-53)   |
| Гипокоагуляция<br>Tr - 76<br>(116-194)<br>n = 179                  | 4 | 188,0<br>(43-177)<br>n = 97  | 88,7<br>(52-120)<br>n = 82   | 16,7<br>(12-23)  | 5,1<br>(3,7-6,9)   | 127,8<br>(65-263)   | 45,6<br>(33-78)  | 42,6<br>(39-50)   |
| ЦП<br>Tr - 91<br>(68-163)<br>n = 97                                | 5 | 138,1<br>(91-199)<br>n = 47  | 94,0<br>(60-130)<br>n = 50   | 15,9<br>(12-20)  | 5,2<br>(4,1-7,2)   | 243,0<br>(150-366)  | 47,0<br>(29-91)  | 37,6<br>(33-40)   |
| р<br>критерий<br>Манна —<br>Уитни<br>между<br>группами<br>с 1 по 5 |   | p 1-2 < 0,001<br>p 1-3 < 0,001<br>p 1-4 < 0,001<br>p 1-5 < 0,001<br>p 2-3 > 0,05<br>p 2-4 < 0,001<br>p 2-5 < 0,001<br>p 3-4 < 0,001<br>p 3-5 < 0,001<br>p 4-5 > 0,05 | P 1-2 < 0,001<br>P 1-3 < 0,001<br>P 1-4 < 0,001<br>P 1-5 < 0,001<br>P 2-3 > 0,05<br>P 2-4 < 0,001<br>P 2-5 < 0,001<br>P 3-4 < 0,001<br>P 3-5 < 0,001<br>P 4-5 > 0,05 | P 1-2 > 0,05<br>P 1-3 < 0,001<br>P 1-4 < 0,001<br>P 1-5 < 0,001<br>P 2-3 < 0,001<br>P 2-4 < 0,001<br>P 2-5 < 0,001<br>P 3-4 < 0,001<br>P 3-5 < 0,001<br>P 4-5 > 0,05 | P 1-2 > 0,05<br>P 1-3 < 0,001<br>P 1-4 < 0,001<br>P 1-5 < 0,001<br>P 2-3 < 0,001<br>P 2-4 < 0,001<br>P 2-5 < 0,001<br>P 3-4 < 0,001<br>P 3-5 < 0,001<br>P 4-5 > 0,05 | P 1-2 > 0,05<br>P 1-3 < 0,001<br>P 1-4 < 0,001<br>P 1-5 < 0,001<br>P 2-3 > 0,05<br>P 2-4 < 0,001<br>P 2-5 < 0,001<br>P 3-4 < 0,001<br>P 3-5 < 0,001<br>P 4-5 > 0,05 | P 1-2 < 0,001<br>p 1-3 < 0,001<br>p 1-4 < 0,001<br>p 1-5 < 0,001<br>p 2-3 < 0,05<br>p 2-4 < 0,001<br>p 2-5 < 0,001<br>p 3-4 < 0,001<br>p 3-5 < 0,001<br>p 4-5 > 0,05 | P 1-2 > 0,05<br>P 1-3 > 0,05<br>P 1-4 < 0,01<br>P 1-5 < 0,001<br>P 2-3 < 0,05<br>P 2-4 < 0,05<br>P 2-5 < 0,001<br>P 3-4 < 0,001<br>P 3-5 < 0,001<br>P 4-5 < 0,001 |

Примечание: ФРС — фаза разнонаправленных сдвигов. ОБ (ПБ) — общий билирубин и его прямая фракция. ЩФ — щелочная фосфатаза. ГГТ — гаммаглутамилтранспептидаза. АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Note: ФРС — phase of multidirectional shifts. ОБ (ПБ) — total bilirubin and its direct fraction. ЩФ — alkaline phosphatase. ГГТ — gamma-glutamyltranspeptidase. АЛТ — alanine aminotransferase.



ной группы в фазах разнонаправленных сдвигов — на 14,3% ( $p < 0,001$ ), гипокоагуляции — на 40,3% ( $p < 0,001$ ) и ЦП — на 33,6% ( $p = 0,000$ ), при этом следует отметить, что полученные показатели не выходили за пределы диапазона общепринятой нормы (8,5–20,5 ммоль/л) (табл. 3). Аналогичная тенденция наблюдалась и в значениях прямой фракции билирубина: 24,2% ( $p < 0,001$ ), 54,5% ( $p < 0,001$ ), 57,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Уровень медианы ОБ и ПБ был ниже у пациентов в фазу гиперкоагуляции относительно других изучаемых групп — гипер/ФРС (ОБ — на 22,5%,  $p = 0,000$ ; ПБ — на 28,1%,  $p < 0,001$ ), гипер/гипо (ОБ — на 50,4%,  $p < 0,001$ ; ПБ — на 42,3%,  $p < 0,001$ ), гипер/ЦП (ОБ — на 43,2%,  $p < 0,001$ ; ПБ — на 62,5%,  $p < 0,001$ ). А в период ФРС меньше относительно состояния гипокоагуляции и ЦП соответственно: (ОБ — на 22,8%,  $p < 0,001$ ; 16,9%,  $p < 0,01$ ), (ПБ — на 24,3%,  $p < 0,001$ ; 26,8%,  $p < 0,001$ ).

Отмечена зависимость числа Тг с маркерами холестаза — ЩФ и ГГТ. Их активность повышалась по мере снижения уровня кровяных пластинок. Так, более низкие значения уровня медианы ЩФ с данными здоровых лиц были у больных ХГС в фазах разнонаправленных сдвигов — 10,4%,  $p < 0,05$ , гипокоагуляции — 74,6%,  $p < 0,001$  и при ЦП — 232%,  $p < 0,001$ . Ее уровень статистически значимо отличался между группами пациентов по фазам ДВС-синдрома, за исключением фаз гиперкоагуляции и ФРС.

Медиана активности ГГТ была выше ( $p < 0,001$ ) показателя здоровых лиц на 47,5% в группе больных с гиперкоагуляцией, в ФРС — на 112%, при гипокоагуляции — на 189% и ЦП — на 197%. Статистически значимая разница в уровне ГГТ наблюдалась между всеми изучаемыми группами пациентов по фазам ДВС-синдрома, за исключением только фазы гипокоагуляции и ЦП. Значение ГГТ при этом укладывалось в диапазон популяционной нормы — мужчины 8–55 ед./л, женщины — 8–38 ед./л. В то время как активность ЩФ (мужчины 100–190 ед./л, женщины — 80–165 ед./л) превышала их в группе больных с ЦП.

Анализ уровня альбумина у пациентов ХГС выявил более низкие его значения по сравнению со здоровыми лицами в фазу гипокоагуляции — ниже на 4,9% ( $p < 0,01$ ) и ЦП — на 16,1% ( $p < 0,001$ ). Медиана значения альбумина в группах пациентов в фазы гиперкоагуляции и ФРС статистически значимо была выше относительно фазы гипокоагуляции и группы больных с ЦП ( $p < 0,001$ ). Полученные нами данные уровня альбумина у больных ХГС также соответствовали диапазону популяционной нормы 40–50 г/л.

Число Тг отражало активность инфекционного процесса ХГС, которую в силу асимптомного течения заболевания чаще всего улавливаем по лабораторным показателям. Это подтверждает наличие обратной корреляционной связи (Спирмена) числа Тг с уровнем АЛТ ( $r = -0,297843$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 460$ ), показателями ГГТ ( $r = -0,147341$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 324$ ); ЩФ ( $r = -0,472415$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 322$ ) и прямой с величиной альбумина ( $r = 0,186719$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 300$ ).

По мере течения ХГС и снижения числа Тг менялась и их функция, что отражено на примере спонтанной агрегации Тг. Спонтанная агрегация Тг — независимый прогностический фактор в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций и играет немаловажную роль в патогене-

незе развития и прогрессирования многих заболеваний [24]. У больных ХГС в фазе гипокоагуляции, по нашим данным, наблюдалась более высокая активность спонтанной агрегации Тг — 3,4% (2,1–5,5) относительно пациентов в фазе гиперкоагуляции (2,5% (1,6–3,5),  $p < 0,01$ ) и ФРС (2,9% (2,2–4,2),  $p < 0,05$ ). Высокая активность спонтанной агрегации Тг была и у пациентов с ЦП — 3,5% (2,8–4,8), относительно ФРС ( $p = 0,006$ ) и фазы гиперкоагуляции ( $p < 0,001$ ). Максимальная амплитуда спонтанной агрегации Тг у пациентов с ХГС была выше в сравнении со здоровыми лицами 2,3% (1,5–3,1), в фазы разнонаправленных сдвигов ( $p < 0,01$ ) и гипокоагуляции ( $p < 0,001$ ).

Повышение МА спонтанной агрегации Тг можно объяснить изменением их числа и функциональной активности, уменьшением уровня антитромбина III в силу плохой работы печени [26], наличием повышенного количества старых кровяных пластинок, склонных к разрушению в сосудистом русле с выбросом биологически (вазоактивных) активных веществ, проводящих к локальному ангиоспазму и увеличению агрегации [24, 25], А.В. Ягода (2008) с соавторами отмечают взаимосвязь между снижением агрегации Тг и степенью гепатоцеллюлярной дисфункции с максимальной степенью отклонения от нормы при прогностически тяжелых вариантах ЦП [1]. Аналогичные результаты получили P.J. Pockros et al. (2002) и Rios Ret et al. (2005) [27, 28]. По нашим данным у больных ХГС в фазу гипокоагуляции и ЦП в исходе заболевания отмечались более высокие показатели спонтанной агрегации Тг в сравнении с группами пациентов в фазы гиперкоагуляции и ФРС. Это скорее связано с тем, что большая часть (84,5%) пациентов была с компенсированным ЦП класса А по Чайлд — Пью.

Тяжесть фибротических изменений в печени у больных ХГС нарастала при более выраженном снижении числа Тг, особенно в случае цирротической трансформации с минимальными значениями клеток. Проявления фиброза были выше у пациентов в фазе гипокоагуляции — 11,8 (7,1–19,0) кПа в сравнении с группами гиперкоагуляции — 5,3 (3,9–6,1) кПа, ( $p < 0,001$ ) и разнонаправленных сдвигов — 5,5 (4,8–6,7) кПа, ( $p < 0,01$ ). Все группы пациентов по фазам ДВС-синдрома имели более меньшую выраженность фиброза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с ЦП — 17,2 (13,9–29,1) кПа. Это ожидаемые результаты, поскольку развитие фиброза, переходящего далее в ЦП, падение числа Тг, появление и усиление синдрома цитолиза и др. являются неблагоприятным исходом при обострении естественного течения ХГС. Это подтверждает наличие отрицательной средней силы корреляционной связи между уровнем фиброза и количеством Тг у больных ХГС в фазе гипокоагуляции ( $r = -0,33728$ ;  $p < 0,01$ ,  $n = 130$ ) и ЦП ( $r = -0,30728$ ;  $p < 0,01$ ,  $n = 54$ ). У больных в ФРС определялась слабой силы отрицательная зависимость числа Тг и уровня фиброза ткани печени ( $r = -0,23609$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 110$ ). Выявлена корреляционная связь числа Тг и вирусной нагрузки в случае больных с ЦП, которая составила — ( $r = -0,51823$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, внимание к Тг как клетке с множественностью эффектов, которые включают наряду с ее ведущей ролью в гемостазе также ангиотрофическую, транспортную функции, участие в процессах воспаления, репарации, регенерации и фиброгенезе, позволяет использовать ее диагностические и прогностические возможности.



Сопряженность гемостаза, в частности тромбоцитарного, с клиническими и морфологическими проявлениями хронического гепатита, включая ЦП, позволяет рассматривать его как важную составляющую формирования и прогрессирования ХГС. По мнению J.C. Luo et al. (2002) показатели T<sub>r</sub> менее 140 × 10<sup>9</sup>/л являются индикатором цирротической трансформации ХГС с чувствительностью 83 и специфичностью 85% [29].

Низкий уровень T<sub>r</sub> отражал клиническую манифестацию ХГС, проявляющуюся усилением выраженности астеновегетативного, диспепсического холестатического синдромов, увеличением размеров печени и селезенки. В рассмотренных группах больных ХГС преобладали больные с гипокоагуляцией (60%), у которых на естественном течении ХГС наиболее ярко проявлялись изменения в представленных параметрах. Пациенты этой группы на фоне низкого уровня кровяных пластинок, имели более длительный срок инфицирования, более выраженный воспалительный процесс (по АЛТ), фиброз печени и значимые нарушения спонтанной агрегации T<sub>r</sub>.

### Выводы

1. Обращение к T<sub>r</sub> как клетке с множественностью эффектов позволяет при длительных сроках инфицирования вирусом гепатита С использовать их для прогнозирования течения болезни. Чем длительнее заболевание с выраженной клинической симптоматикой, тем значительнее изменения в тромбоцитарном звене гемостаза и в функции печени.

2. Нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза у больных ХГС коррелирует с патологическими изменениями ФПП, фиброзом и в той или иной степени проявляются уже на ранней стадии болезни.

3. Независимо от фазы синдрома ДВС для больных ХГС естественного течения характерно повышение спонтанной агрегации T<sub>r</sub>, особенно в фазе гипокоагуляции.

4. У больных ХГС при выявлении патологии со стороны гемостаза как можно раньше, наряду с противовирусной терапией, необходимо назначить соответствующую патогенетическую терапию.

### Галеева Н.В.

<https://orcid.org/0000-0001-5080-6529>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). — Ставрополь: СтГМА, 2008. — 273 с.
2. Ferroni P., Mammarella A., Martini F. et al. Increased sJcluble P-selectin levels in hepatitis C virus-related chronic hepatitis: correlation with viral load // *J. Inverstig. Med.* — 2001. — Vol. 49 (5) (Supp. I). — P. 407-412.
3. Fusegawa H., Shiraishi K., Ogasawara F. et al. Platelet activation in patients with chronic hepatitis C // *Tokai. J. Exp. Cli. Med.* — 2002. — Vol. 27 (4). — P. 101-106.
4. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 82-91.
5. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепати-

тами и циррозами печени // *Инфекционные болезни.* — 2015. — Т. 13, № 3. — С. 37-45.

6. Шишло Л.М., Прохорова В.И., Зайцев Л.А. Особенности гемостаза при первичном раке печени // *Онкологический журнал.* — 2017. — Т. 11, № 3. — С. 78-85.

7. Шкляев А.Е., Малахова А.Е. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2016. — Т. 67, № 3. — С. 462-464.

8. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2016. — № 1. — С. 241-252.

9. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин Т.В. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени // *Поликлиника.* — 2015. — № 11. — С. 7-10.

10. Корой П.В. Роль активации тромбоцитов в патогенезе тромбоцитопении при хронической патологии печени // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2006. — № 3. — С. 16-19.

11. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Тромбоцитопении (лекция) // *Амурский медицинский журнал.* — 2017. — Т. 18, № 2. — С. 7-25.

12. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К. и др. Нарушение гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии (HCV), осложненных тромбоцитопенией // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* — 2010. — № 3. — С. 139-141.

13. Wang S.J., Tsai S.C., Chen G.H. et al. In-111-labeled platelet scintigraphies in patients with chronic hepatitis C // *Hepftogastroednterology.* — 2002. — Vol. 49 (6). — P. 1066-1068.

14. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС — синдром: руководство. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 120 с.

15. Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 40. — P. 736-741.

16. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.

17. Кемеров С.В. Диагностика и лечение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // *Казанский медицинский журнал.* — 2012. — Т. 93, № 2. — С. 364-366.

18. Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях. — М.: Де-Ново, 2005. — 160 с.

19. Child C.G. III, Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. In: *Child CG III (Hrsg) The liver and portal hypertension* // *WB Saunders, Philadelphia.* — 1964. — P. 50-64.

20. Louie K.S., Laurent S.St., Forssen U. et al. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States // *BMC Infect Dis.* — 2012. — Vol. 12 (86). — P. 11-17.

21. Prati D., Taioli D.E., Zanella A. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 1 (137). — P. 1-10.

22. Еналеева Д.Ш., Бешимова Д.Т. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусных гепатитах // *Казанский мед. журнал.* — 2012. — № 3, вып. 93. — С. 456-457.

23. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х. Роль врачей первичного звена в диагностике и диспансеризации больных хроническими вирусными гепатитами В, С и D: лекция // *Казанский мед. журнал.* — 2014. — № 3, вып. 95. — С. 439-445.

24. Козловский В.И., Ковтун О.С., Сероухова О.П. и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию // *Вестник ВГМУ.* — 2013. — № 3. — С. 79-91.

25. Friedlander I., Kук I.J., Hawkey C., Symons C. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation // *J Clin Path.* — 1971. — № 24. — P. 323-327.

26. Галеева Н.В., Кравченко И.Э. Показатели гемостаза у больных хроническим гепатитом С // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2018. — Т. 23, № 6. — С. 279-285.

27. Pockros P.J. et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97 (8). — P. 2040-2045.

28. Rios R. et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100 (6). — P. 1311-1316.

29. Luo J.C., Hwang S.J., Chang F.Y. et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology.* — 2002. — Vol. 49 (44). — P. 478-481.

УДК 368.236.2

**А.И. ЛОКОТКОВА<sup>1</sup>, И.А. БУЛЫЧЕВА<sup>1</sup>, О.Г. НОВИКОВА<sup>2</sup>, Э.Х. МАМКЕЕВ<sup>3</sup>, Л.Г. КАРПЕНКО<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Казань

## Мониторинг аварий с экспозицией крови у медицинских работников Республики Татарстан

**Контактная информация:****Локоткова Алла Ильинична** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-230-66-75, **e-mail:** Allalok12@mail.ru

*Медицинские работники наиболее подвержены заражению гемоконтактными инфекциями в силу своей профессиональной деятельности.*

**Цель исследования** — определить частоту и структуру аварий с экспозицией крови у персонала хирургических и операционных отделений двух республиканских медицинских организаций г. Казани, проанализировать уровень поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту В.

**Материал и методы.** Проанализированы данные журналов регистрации аварий с экспозицией крови за 2016–2018 гг. Объем выборки составили 1673 медицинских работника, из них врачей — 465, средних медицинских работников — 1009, младших медицинских работников — 199. Проведено анкетирование сотрудников ( $n = 1474$ ) о случаях возникновения аварий с экспозицией крови. Организовано выборочное серологическое исследование на антитела к вирусному гепатиту В у 197 сотрудников методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест».

**Результаты.** Частота регистрации аварий с экспозицией крови составила от 7,4 до 10,5 на 1000 медицинских работников. Наиболее подвержены риску заражения гемоконтактными инфекциями средние медицинские работники. Наибольшее количество аварий с экспозицией крови регистрируется во время проведения оперативных вмешательств. Большая часть аварий связана с проколами (уколами) инъекционными и шовными иглами. Однако по результатам анкетирования каждый третий сотрудник отметил факт ее возникновения за последние 5 лет. Отсутствие должной регистрации медицинский персонал объясняет страхом наказания и уверенностью в наличии поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В. Тем не менее по результатам серологического мониторинга 49,7% медицинских работников не имеют защитного титра.

**Выводы.** Медицинские организации должны внедрить эффективные системы мониторинга и обучения медицинского персонала по вопросам эпидемиологической безопасности при выполнении медицинских манипуляций.

**Ключевые слова:** аварии с экспозицией крови (АЭК), вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, медицинские работники, профессиональное инфицирование.

(Для цитирования: Локоткова А.И., Булычева И.А., Новикова О.Г., Мамкеев Э.Х., Карпенко Л.Г. Мониторинг аварий с экспозицией крови у медицинских работников Республики Татарстан. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 150-154)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-150-154

**A.I. LOKOTKOVA<sup>1</sup>, I.A. BULYCHEVA<sup>1</sup>, O.G. NOVIKOVA<sup>2</sup>, E.Kh. MAMKEEV<sup>3</sup>, L.G. KARPENKO<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Republican Oncological Clinical Dispensary, Kazan<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

## Monitoring of accidents with exposure to blood among medical workers of the Republic of Tatarstan

**Contact details:****Lokotkova A.I.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-917-230-66-75, **e-mail:** Allalok12@mail.ru



Healthcare personnel are most at risk than any other profession regarding blood-borne infections due to their nature of work.

**The purpose** is to determine the frequency and structure of accidents with blood exposure among the personnel of surgical and operating departments of two republican medical organizations in Kazan; to analyze the level of post-vaccination immunity to viral hepatitis B.

**Material and methods.** We analyzed the data of accidents with blood exposure from registers in 2016–2018. The total amount of investigated medical personnel was 1673: doctors — 465, nurses — 1009 and nurse aids — 199. The personnel ( $n = 1474$ ) was questioned about the accidents with blood exposure. Selective serological examination of 197 medical personnel for viral hepatitis B antibodies was conducted using the ELISA method (certified commercial test systems manufactured by Vektor-Best CJSC).

**Results.** The frequency of accidents with blood exposure ranged from 7,4 to 10,5 per 1000 medical personnel. Nurses were exposed to blood-borne infections more frequently than other professions. The largest number of accidents with blood exposure is registered during surgical interventions. Most accidents with blood exposure are related to punctures (pricks) with injection and suture needles. However, according to the survey results, every third employee noted accidents with blood exposure over the past 5 years. Medical workers explain the lack of proper registration by fear of punishment and confidence in the post-vaccination immunity to the hepatitis B virus. Nevertheless, according to the serological monitoring results, 49,7% of medical personnel do not have the protective titer.

**Conclusion.** Medical organizations should implement effective systems for monitoring and training medical personnel on epidemiological safety issues.

**Key words:** accidents with blood exposure (AEBs), viral hepatitis B, HIV infection, healthcare personnel, occupational infection.

(For citation: Lokotkova A.I., Bulycheva I.A., Novikova O.G., Mamkeev E.Kh., Karpenko L.G. Monitoring of accidents with exposure to blood among medical workers of the Republic of Tatarstan. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 150-154)

Случайные производственные аварии с экспозицией крови (АЭК) у медицинских работников продолжают оставаться серьезной проблемой в системе здравоохранения ввиду отсутствия должной настороженности к пациенту как к вероятному источнику инфекции. Проблемой также является недостаточная обеспеченность либо неиспользование персоналом средств индивидуальной защиты.

АЭК — это случайный контакт медицинского работника с потенциально зараженной кровью или другой биологической жидкостью при уколе иглой, порезе острым предметом или попадании биоматериала на слизистые либо поврежденную кожу [1]. Во всем мире ежегодно более 35 млн работников здравоохранения страдают от профессиональных уколов и острых травм [2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый десятый медицинский работник в мире ежегодно регистрирует АЭК [3]. Нервно-эмоциональная нагрузка, работа в ночное время, отсутствие обязательных перерывов на прием пищи, профессиональная неопытность медицинского работника, отсутствие инфекционной настороженности способствуют возникновению АЭК среди медицинских работников [4, 5].

Наиболее распространенными заболеваниями, которые могут передаваться через биологические жидкости организма, являются ВИЧ-инфекция (ВИЧ), вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС). Инфицирование возможно через уколы, порезы острыми инструментами, загрязненными кровью инфицированного пациента, или при контакте слизистых глаз, носа, рта или поврежденной кожи с биологическими жидкостями пациента [6]. Риск заражения ВГВ, ВГС и ВИЧ может варьироваться от 2 до 30%, от 3 до 10% и от 0,2 до 0,5% соответственно [7, 8]. С учетом распространенности данных инфекций, кумулятивный риск заражения хирургов ВГВ, ВГС, ВИЧ в течение 30 лет работы составляет соответственно 42,7, 34,8 и 0,54% [9]. По данным Ю.П. Глотова, уровень заболеваемости острыми и хроническими инфекциями медицинских работников превышает аналогичный показатель для взрослого населения общей популяции более чем в 7 раз ( $p < 0,05$ ) [4]. Официальные данные об АЭК в медицинских организациях (МО) не в полной мере отражают истинную картину, часто медицинский персонал скрывает случаи травматизма и случайного контакта с кровью пациентов, возможны расхождения в 3 и более раз [10, 11].

**Таблица 1. Частота регистрации АЭК при выполнении медицинских манипуляций за 2016–2018 гг.**

**Table 1. Frequency of accidents with blood exposure during medical manipulations in 2016–2018**

| Вид манипуляции  | Врачи | Медицинские сестры | Младший медицинский персонал | Всего |
|--|-------|--------------------|------------------------------|-------|
| Выполнение инъекций, забор венозной крови                    | 2     | 7                  | 0                            | 9     |
| Оперативные вмешательства                                    | 13    | 8                  | 0                            | 21    |
| Обработка медицинского инструментария                        | 0     | 0                  | 1                            | 1     |
| Обращение с эпидемиологически опасными медицинскими отходами | 0     | 6                  | 2                            | 8     |
| Итого  | 15    | 21                 | 3                            | 39    |

Заболеваемость и смертность, связанные с профессиональными рисками инфицирования в результате АЭК, влияют на эмоциональное состояние (стресс), здоровье и продуктивность медицинских работников, несут высокое финансовое бремя ввиду прямых и косвенных затрат. Поэтому актуальным является предупреждение внутрибольничного инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями во время их профессиональной деятельности.

**Цель исследования** — определить частоту и структуру АЭК персонала хирургических и операционных отделений двух республиканских медицинских организаций г. Казани, проанализировать уровень поствакцинального иммунитета к вирусному гепатиту В.

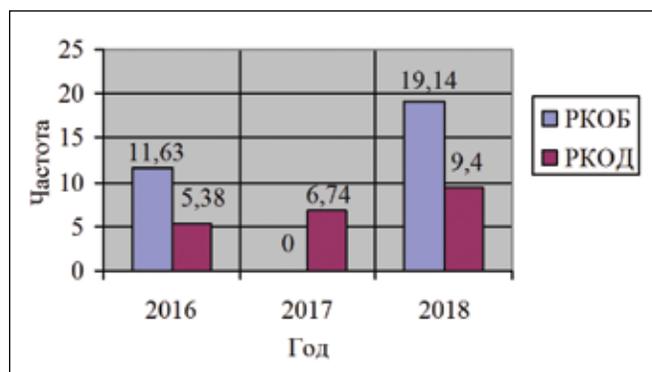
#### Материал и методы

Проанализированы данные журналов регистрации АЭК у медицинских работников ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка» (РКОБ), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (РКОД) за 2016–2018 гг. Объем выборки составили 1673 медицинских работника, из них врачей — 465, средних медицинских работников — 1009, младших медицинских работников — 199.

За АЭК считали случаи прокола (укола) иглой, пореза острым инструментарием и попадания биоматериала на слизистые оболочки, либо поврежденную кожу. Информация была стандартизирована по следующим признакам: уровень образования, время возникновения АЭК, вид манипуляции и характер травмы.

Проведено анкетирование сотрудников (врачи, медицинские сестры) рассматриваемых МО ( $n = 1474$ ) о случаях возникновения АЭК. Возраст респондентов составил от 22 до 60 лет.

Серологическое исследование на антитела к ВГВ проводилось выборочно у 197 сотрудников в возрасте от 24 до 60 лет методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). Для характеристики напряженности гуморального иммунитета применена классификация диапазонов уровней анти-НВs, предложенная ВОЗ:



**Рисунок 1. Частота АЭК на 1000 медицинских работников**

**Figure 1. Frequency of accidents with blood exposure per 1000 of medical personnel**

- 0 до 10 мМЕ/мл — отсутствие защиты против ГВ;
- от 10 до 50 мМЕ/мл — низкая степень защиты;
- от 51 до 100 мМЕ/мл — средняя степень защиты;
- более 100 мМЕ/мл — высокая степень защиты.

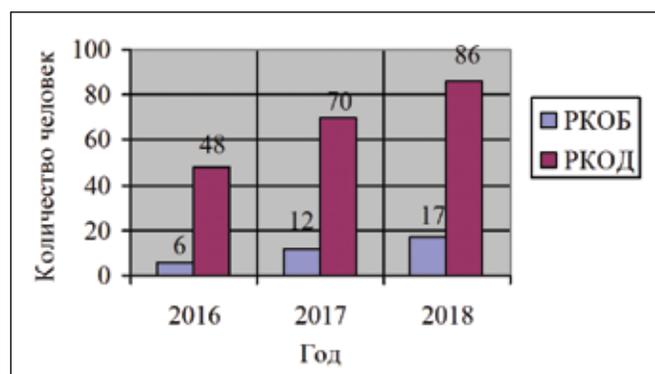
Использованы эпидемиологический (ретроспективный и проспективный эпидемиологический анализ), социологический методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась в MS Excel (за критическое значение уровня статистической значимости принималось  $p < 0,05$ ).

#### Результаты

По данным официальной регистрации, в РКОД и РКОБ за период 2016–2018 гг. частота АЭК составила в среднем 7,4 и 10,5 на 1000 медицинских работников соответственно (рис. 1). Тем не менее достоверной разницы в уровне их регистрации в результате статистического анализа не обнаружено ( $p > 0,05$ ). В обоих стационарах наблюдается ежегодное увеличение числа зарегистрированных АЭК: в РКОД — в 1,7 раза, в РКОБ — в 1,6.

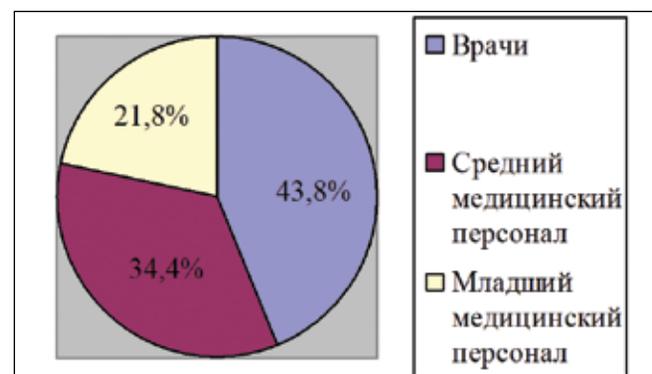
Полученные нами показатели соответствуют литературным данным: количество зарегистрированных АЭК составляет от 6,7 до 7,2 на 1000 медработников [10, 12].

Для получения более достоверных данных было проведено анкетирование медицинских работников рассматриваемых учреждений по возникновению аварийных ситуаций. По данным опроса, 35% ре-



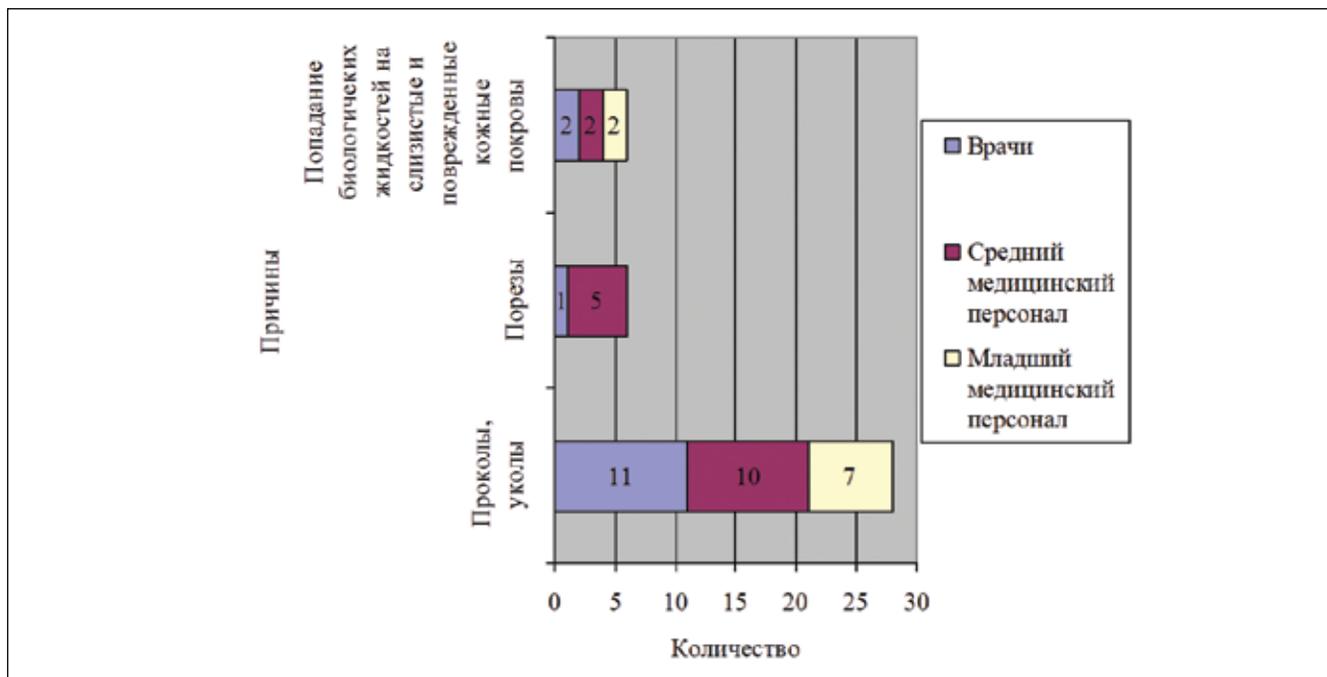
**Рисунок 2. Количество госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией в хирургические отделения**

**Figure 2. Number of patients with HIV infection hospitalized to surgical departments**



**Рисунок 3. Структура пострадавших в РКОД**

**Figure 3. Structure of the medical personnel experiencing accidents with blood exposure in Republican Oncological Clinical Dispensary**



**Рисунок 4. Причины возникновения АЭК у медицинских работников**  
**Figure 4. Causes of accidents with blood exposure in medical personnel**

спондентов отмечали случаи возникновения АЭК за последние 5 лет. Причинами игнорирования регистрации АЭК медицинские работники считали: 1) легкая степень повреждения В после вакцинации и регулярное обследование на гемоконтактные инфекции (30,2%), 2) наличие антител к вирусу гепатита В (3,7%), 3) большая нагрузка на рабочем месте (7,8%), 4) страх наказания (49,2%), 5) известный инфекционный статус плановых госпитализированных пациентов (9,1%). Между врачами и медицинскими сестрами была значительная разница в неучтенных причинах ( $p < 0,05$ ). Основными причинами отсутствия сообщений у врачей были следующие: они считали, что защищены от вирусного гепатита В проведенной вакцинацией и были уверены в отсутствии гемоконтактных инфекций у пациента. Основными причинами отсутствия сообщений у медицинских сестер были большая нагрузка на рабочем месте и страх наказания.

Тем не менее результаты серологического исследования напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В у медицинских работников данных учреждений показали, что у 49,7% обследованных анти-НВs определялись в концентрации менее 10 мМЕ/мл.

Среди лиц с защитными титрами концентрация анти-НВs распределилась следующим образом:

- низкая степень защиты — 38,4%;
- средняя степень защиты — 14,1%;
- высокая степень защиты — 47,5%.

Медицинским работникам в своей практической деятельности часто приходится встречаться с пациентами, инфицированными ВИЧ, вирусами гепатитов В и С, которые в большинстве случаев не информируют о своем статусе. Растущая распространенность данных инфекций увеличивает риск передачи инфекции от пациентов медицинским работникам [12].

Отмечен ежегодный рост числа госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией как в онкологический (в 1,8 раза), так и офтальмологический стационары (в 2,8 раза). Этот факт указывает на

значительное увеличение риска инфицирования для медицинских работников в процессе их профессиональной деятельности (рис. 2).

П.Е. Шепринский отмечает, что высокому риску заражения гемоконтактными инфекциями в результате АЭК подвергаются медицинские сестры, врачи хирургических специальностей, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи, патологоанатомы, сотрудники лабораторных служб, младший медицинский персонал, участвующий в обработке изделий медицинского назначения однократного и многократного применения, обращении с медицинскими отходами [5].

Считается, что средние медицинские работники наиболее подвержены риску возникновения АЭК (от 31,2 до 51,2%) [3, 13, 14]. Однако по данным некоторых исследователей, АЭК среди врачей регистрируются чаще, чем среди среднего и младшего персонала (в 1,7 раза,  $t = 5,8$ ) [10].

По результатам анализа записей журналов регистрации АЭК в РКОБ и РКОД в период с 2016 по 2018 гг. было зарегистрировано 39 аварийных ситуаций. В структуре пострадавших РКОД преобладали врачи (43,8%). На долю медицинских сестер приходилось 34,4%, младшего медицинского персонала — 21,8%. Соотношение частоты АЭК у врачебного по отношению к сестринскому персоналу составил 1,3 (рис. 3). В РКОБ аварийные ситуации в 100% случаев регистрировались среди медицинских сестер. Отсутствие регистрации АЭК среди врачей в данном стационаре можно объяснить превалированием краткосрочных высокотехнологичных бесшовных оперативных вмешательств. При этом в обоих стационарах аварийные ситуации регистрировались у персонала хирургических отделений и операционных блоков. Можно отметить, что существует достоверная связь между регистрацией АЭК среди медицинских сестер РКОБ и РКОД ( $t = 2,05$ ,  $p < 0,05$ ).

По литературным данным наибольшее количество АЭК в течение рабочего дня приходится на период с 9:00 до полудня, когда выполняется ос-

новное количество оперативных вмешательств и процедур [2, 10, 15]. Анализ времени возникновения АЭК в РКОБ показал, что большинство случаев (83,3%) регистрируются в промежутке с 10:00 до 12:00. Однако в РКОД АЭК чаще возникали в период с 12:00 до 18:00 (61,54%). Возможно, сказывается усталость медицинских работников при проведении сложных длительных полостных операций, большой оперативной активности, высоких эмоциональных нагрузок, отсутствие обязательных перерывов на прием пищи.

АЭК регистрировали при выполнении инъекций и заборе венозной крови, оперативных вмешательствах, обращении с эпидемиологически опасными медицинскими отходами, проведении обработки медицинского инструментария (табл. 1).

Наибольшее количество ситуаций с риском инфицирования медицинских работников происходило во время оперативных вмешательств (53,8%). С выполнением манипуляций в процедурном кабинете и обращением с эпидемиологически опасными медицинскими отходами связано 23,1 и 20,5% АЭК соответственно.

Причинами травм в 71,8% случаев стали проколы (уколы) иглой, 15,4% пришлось на порезы острым инструментарием, 12,8% — на попадание биоматериала на слизистые и поврежденную кожу (рис. 4).

### Выводы

1. Рост зарегистрированных случаев АЭК более чем в 1,5 раза за анализируемый период времени связан с увеличением внимания госпитальных эпидемиологов к проблеме АЭК.

2. По результатам анкетирования 35% медицинских работников отмечали случаи возникновения АЭК за последние 5 лет. Отсутствие должной регистрации врачи объясняли уверенностью в наличии поствакцинального иммунитета против ВГВ и известным инфекционным статусом пациента, поступившего на плановое оперативное вмешательство. Средний медицинский персонал ссылался на большую нагрузку на рабочем месте и страх наказания.

3. Результаты серологического исследования напряженности поствакцинального иммунитета к гепатиту В показали, что у 49,7% у медицинских работников отсутствует защитный титр.

4. Частота, структура и время регистрируемых АЭК зависят от вида стационара и характера проводимых медицинских манипуляций.

5. Наиболее подвержены риску возникновения АЭК и заражения гемоконтактными инфекциями средние медицинские работники.

6. Наибольшее количество АЭК регистрируется во время проведения оперативных вмешательств. Большая часть АЭК связана с проколами (уколами) инъекционными и шовными иглами.

7. Медицинские организации должны внедрить эффективную системы мониторинга и обучения медицинского персонала по вопросам эпидемиологической безопасности при выполнении медицинских манипуляций.

**Локоткова А.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-4482-6050>

**Булычева И.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-7289-3037>

**Новикова О.Г.**

<https://orcid.org/0000-0002-4806-560X>

**Мамкеев Э.Х.**

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8629>

**Карпенко Л.Г.**

<https://orcid.org/0000-0002-3972-9101>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Голубкова А.А., Балагутдинова С.А., Сисин Е.И. Актуальные проблемы профилактики профессионально обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников // Главная медицинская сестра. — 2009. — № 7. — С. 51–57.
2. Weldesamuel E., Gebreyesus H., Beyene B. Et al. Assessment of needlestick and sharp injuries among health care workers in central zone of Tigray, northern Ethiopia // BMC Reserach Notes. — 2019, Oct. — Vol. 12. — P. 654.
3. Cui Z., Zhu J., Zhang X., Wang B., Li X. Sharp injuries: a cross-sectional study among health care workers in a provincial teaching hospital in China // Environmental Health and Preventive Medicine. — 2018, Jan. — Vol. 23 (1). — P. 2.
4. Глотов Ю.П. О профилактике профессионального инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями // Казанский медицинский журнал. — 2012. — № 93 (2). — С. 348–351.
5. Шепринский П.Е., Дубель Е.В. Профилактика профессионального заражения медицинского персонала гемоконтактными инфекциями // Санэпидконтроль. Охрана труда. — 2018. — № 5.
6. Center for Disease Control and Prevention. Exposure to Blood: What healthcare personnel need to know. Washington, DC, 2003, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
7. Motaarefi H., Mahmoudi H., Mohammadi E., Hasanpour-Dehkordi A. Factors Associated with Needlestick Injuries in Health Care Occupations: A Systematic Review // J Clin Diagn Res. — 2016, Aug. — Vol. 10 (8). — P. IE01–IE04.
8. Nouetchognou J.S., Ateudjieu J., Jemea B., Mbanya D. Accidental exposures to blood and body fluids among health care workers in a Referral Hospital of Cameroon // BMC Res Notes. — 2016, Feb. — Vol. 9. — P. 94.
9. Педаченко Е.Г., Дядечко А.А., Болух А.С. Вирусный гепатит и ВИЧ-инфекция как возможные профессиональные заболевания в нейрохирургии: реалии и пути предотвращения // Украинский нейрохирургический журнал. — 2010. — № 2. — С. 27–29.
10. Подымова А.С., Голубкова А.А., Кукаркина В.А. и др. Риски профессионального заражения ВИЧ. Постконтактная профилактика (на примере Свердловской области) // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — № 18 (3). — С. 54–59.
11. Yazie T.D., Chufa K.A., Tebeje M.G. Prevalence of needlestick injury among healthcare workers in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // Environmental Health and Preventive Medicine. — 2019, Aug. — Vol. 24 (1). — P. 2.
12. Jahic R., Piljic D., Porobic-Jahic H., Custović A., Petrovic J., Piljic D. Epidemiological Characteristics of the Accidental Exposures to Blood-Borne Pathogens Among Workers in the Hospital // Med Arch. — 2018, Jun. — Vol. 72 (3). — P. 187–191.
13. Воропаев А.В. О необходимости усиления эпидемиологического надзора за авариями с экспозицией крови у медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. — 2004. — Т. 48, № 7. — С. 67–68.
14. Afridi A.A., Kumar A., Sayani R. Needle Stick Injuries – Risk and Preventive Factors: A Study among Health Care Workers in Tertiary Care Hospitals in Pakistan // Glob J Health Sci. — 2013, Apr 14. — Vol. 5 (4). — P. 85–92.
15. Jahangiri M., Rostamabadi A., Hoboubi N., Tadayon N., Soleimani A. Needle Stick Injuries and their Related Safety Measures among Nurses in a University Hospital, Shiraz, Iran // Saf Health Work. — 2016, Mar. — Vol. 7 (1). — P. 72–77.



УДК 351.774.7

**Д.Р. АГЛИУЛЛИН<sup>1</sup>, Ж.Г. ЕРЕМЕЕВА<sup>1,2</sup>, С.Т. АГЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, А.Р. ГАЙНЕТДИНОВА<sup>1</sup>, Т.Н. КОРОЛЕВА<sup>1</sup>, К.Г. ГУСЕВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

## Оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике

**Контактная информация:****Еремеева Жанна Григорьевна** — врач эпидемиолог, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 236-68-92, **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru**Цель исследования** — оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике.

С использованием программы Microsoft Excel 2010 и онлайн калькулятора OpenEpi проанализированы результаты анкетирования среди медицинских работников относительно роли и необходимости вакцинации населения против инфекционных заболеваний.

**Результаты.** Положительное отношение к иммунопрофилактике зарегистрировано у 80% (95% ДИ 66,7–93,3%) респондентов. Большинство медицинских работников — 87% (95% ДИ 81,3–92,7%) слышали негативные отзывы о прививках от населения. Медицинские работники чаще выбирают бесплатные прививки — 82% (95% ДИ 75,5–88,5%), что они объясняют их доступностью, надежностью и высоким уровнем контроля. Основная часть респондентов — 96% (95% ДИ 92,7–99,3%) отметила качественный уровень обучения по вопросам иммунопрофилактики. Однако врачи статистически значимо больше считают вакцинацию необходимым профилактическим мероприятием, нежели средний медицинский персонал (критерий  $\chi^2 = 19,35$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,00001090$ ). Что касается вакцины против новой коронавирусной инфекции COVID-19, большинство — 60 человек (43,5%) (95% ДИ 35,2–51,8%) медицинских работников еще не приняли решения, будут ли они вакцинироваться или нет.

**Выводы.** Результаты исследования продемонстрировали должный уровень иммунизации медицинских работников и их положительное отношение к вакцинации в целом. Однако частые негативные отзывы от населения свидетельствуют о необходимости проведения информационной работы о предназначении и важности вакцинопрофилактики в обществе.

**Ключевые слова:** анкетирование, вакцинация, инфекции, медицинский персонал.

(Для цитирования: Аглиуллин Д.Р., Еремеева Ж.Г., Аглиуллина С.Т., Гайнетдинова А.Р., Королева Т.Н., Гусева К.Г. Оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 155-158)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-155-158

**D.R. AGLIULLIN<sup>1</sup>, Zh.G. EREMEEVA<sup>1,2</sup>, S.T. AGLIULLINA<sup>1</sup>, A.R. GAYNETDINOVA<sup>1</sup>, T.N. KOROLEVA<sup>1</sup>, K.G. GUSEVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Republican Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Kazan

## Assessment of the opinion of medical personnel about vaccination

**Contact details:****Eremeeva Zh.G.** — epidemiologist, Assistant Lecturer of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7 (843) 236-68-92, **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru**The purpose** — is to assess the opinion of medical personnel about vaccination.

**Material and methods.** Microsoft Excel 2010 and Openapi online calculator were used to analyze the results of questioning medical personnel about the role and necessity of immunoprophylaxis of infectious diseases.

**Results.** A positive attitude to vaccination was recorded in 80% (95% CI 66,7–93,3%) of respondents. The majority of medical personnel — 87% (95% CI 81,3–92,7%) heard negative feedback about vaccinations from the population. Medical personnel are more likely to choose free of charge vaccinations — 82% (95% CI 75,5–88,5%), based on their availability, reliability and a high level of control. The majority of respondents — 96% (95% CI 92,7–99,3%) noted a high level of education on immunization issues. However, doctors are statistically significantly more likely to consider vaccination a necessary preventive measure than nursing staff (criterion

$\chi^2 = 19,35$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,00001090$ ). Regarding the vaccine against the new coronavirus infection COVID-19, the majority — 60 people (43,5%) (95% CI 35,2–51,8%) of medical professionals have not yet decided whether they will be vaccinated or not.

**Conclusion.** The study results demonstrated the proper level of immunization of medical personnel and their positive attitude to vaccination in general. However, frequent negative reviews of the population indicate the need for information work among the population about the purpose and importance of vaccination in the society.

**Key words:** questionnaire, vaccination, infections, medical personnel.

(For citation: Agliullin D.R., Ereemeeva Zh.G., Agliullina S.T., Gaynetdinova A.R., Koroleva T.N., Guseva K.G. Assessment of the opinion of medical personnel about vaccination. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 155-158)

Вакцинация является одной из основных мер профилактики инфекционных заболеваний. Благодаря активной позиции Роспотребнадзора и органов практического здравоохранения [1, 2] сохраняется тенденция к снижению показателей заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями в Республике Татарстан: за 2016–2018 гг. уровень инцидентности снизился в три раза [3]. В результате целенаправленной работы по вакцинопрофилактике за 2016–2018 гг. в Республике Татарстан предотвращено 190 491 случай заболеваний дифтерией, эпидемическим паротитом, корью, краснухой, полиомиелитом, острым гепатитом В и гриппом [3]. Однако данная ситуация создает ложное представление отсутствия угрозы обществу. Среди населения складывается мнение об отсутствии необходимости прививаться, что приводит к снижению иммунной прослойки населения в отношении многих инфекций и создает предпосылки возникновения очагов инфекционных заболеваний, в том числе семейных [4].

**Цель исследования** — оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике.

**Материал и методы.** На базе одной из многопрофильных клиник г. Казани было проведено анкетирование 138 медицинских сотрудников: 91 врача (66%, 95% ДИ 58,2–73,8%), 47 человек (34%, 95% ДИ 25,8–42,2%) среднего медицинского персонала. В анкетировании приняли участие 40 мужчин (29%, 95% ДИ 15,1–42,9%), 98 женщин (71%, 95% ДИ 62,2–79,8%). Было распространено 150 анкет, процент возврата составил 92. Данные по возрасту не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы (Me) и про-

центилей (25%; 75%). В опросе приняли участие медицинские работники от 20 до 66 лет, Me возраста опрашиваемых составила 35,5 (27–46) лет. Все опрашиваемые работники были привиты согласно требованиям Национального календаря прививок [5].

В работе были использованы социологический и статистический методы. Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Microsoft Excel 2010 и с использованием онлайн калькулятора OpenEpi. Полученные данные представлены в виде относительного показателя (доли) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическую значимость различий оценивали с помощью  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По результатам анкетирования большинство опрошенных медицинских работников считают вакцинацию «важной» (42%, 95% ДИ 33,8–50,2%) и «очень важной» (30%, 95% ДИ 22,4–37,6%) мерой профилактики, положительное отношение к иммунопрофилактике в целом указали 80%, (95% ДИ 66,7–93,3%) респондентов.

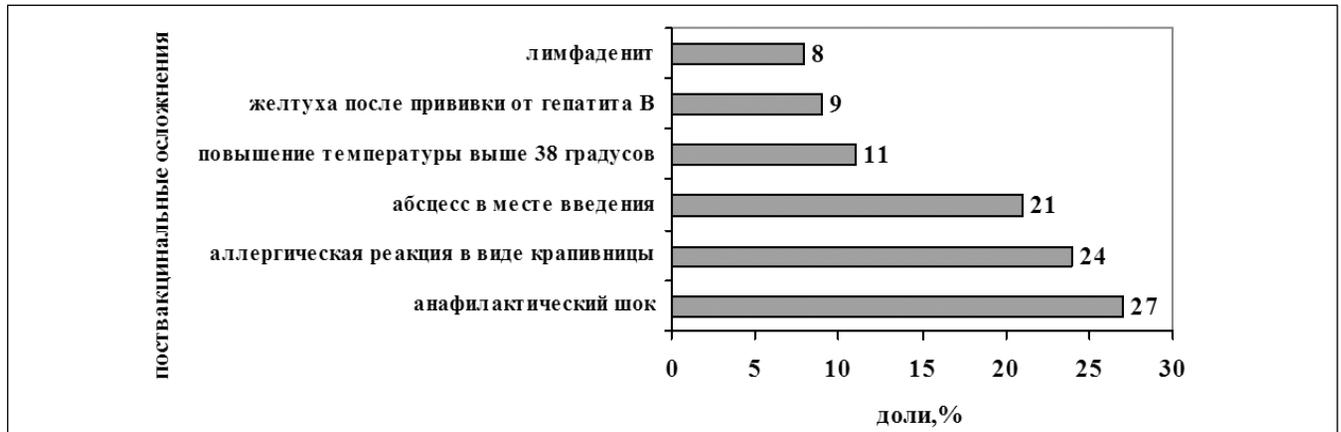
Две трети медицинских работников (91 человек, 66%, 95% ДИ 56,4–75,6%) имеют детей. Все дети респондентов привиты по возрасту согласно Национальному календарю прививок.

По данным публикаций других авторов, среди населения часто регистрируется нарушение сроков и схем вакцинации детей по причинам неоправданных медицинских отводов (75%) и отказа родителей от прививок (до 25%) [6, 7]. Большинство родителей



**Рисунок 1. Варианты негативных отзывов населения о прививках, с которыми сталкивались медицинские работники**

**Figure 1. Variants of negative responses of the population about vaccination, faced by the medical personnel**



**Рисунок 2. Перечень поствакцинальных осложнений, по мнению медицинского персонала**  
**Figure 2. List of post-vaccination complications, in the opinion of medical personnel**

негативно настроены к вакцинопрофилактике, что связано с получением недостоверной информации из средств массовой вакцинации [8]. В настоящее время увеличилось число необоснованных отказов от прививок. Страх развития побочных реакций и осложнений после вакцинации является основной причиной отказа от них [9].

Так, по нашим данным, в 87% (95% ДИ 81,3–92,7%) опрошенные хотя бы 1 раз за время своей профессиональной деятельности сталкивались с негативными отзывами о прививках. Наиболее часто встречаемые негативные отзывы населения о прививках представлены на рис. 1.

Большинство медицинских работников (70 человек, 51%, 95% ДИ 42,6–59,4%) нейтрально относятся к людям, выступающим против вакцинации, 54 человека (39%, 95% ДИ 30,9–47,0%) — негативно, 14 человек (10%, 95% ДИ 4,9–15,1%) — затруднились ответить на этот вопрос. Отрицательные отзывы и суждения о вреде вакцинации медицинские работники слышали из сети «интернет» (62%, 95% ДИ 53,9–70,0%), от пациентов (55%, 95% ДИ 46,8–63,2%), от друзей и знакомых (22%, 95% ДИ 15,1–28,9%). Однако, по данным других исследований, отношение общества к вакцинации в целом в 56,3% случаев положительное ( $n = 124$ ) по сравнению с негативными суждениями о материальной выгоде медицинских организаций за счет прививок (19%), а в 24,75% случаев позиция населения нейтральная [10]. Тем не менее любое нежелательное явление в ответ на вакцинацию, страх развития осложнений отталкивает человека от желания прививаться. В целях борьбы с неуверенностью населения в безопасности прививок необходимо проведение информационной работы о значимости прививок и повышение приверженности к вакцинопрофилактике медицинских работников [11].

Большинство респондентов (95%, 95% ДИ 87,6–102,4%) считают, что осложнения и тяжелые последствия чаще развиваются после перенесенного инфекционного заболевания, а не от прививки. Перечень поствакцинальных осложнений, которые могут возникать у прививаемых, по мнению анкетированных, представлен на рис. 2.

При этом повышение температуры до 37 градусов после вакцинации 90% (95% ДИ 85,1–94,9%) опрошенных считают нормальной послепрививочной реакцией.

По результатам нашего анкетирования, основным источником получения знаний о профилактике инфекционных болезней, в том числе специфической,

среди медицинских работников является информация по месту работы (59%, 95% ДИ 50,8–67,2%), теле- и радиопередачи (43%, 95% ДИ 34,8–51,2%), научная литература (39%, 95% ДИ 30,8–47,2%), газеты (14%, 95% ДИ 8,3–19,7%), стенды (24%, 95% ДИ 16,9–31,1%), от коллег (41%, 95% ДИ 32,8–49,2%).

Из опрошенных сотрудников 96% (95% ДИ 92,7–99,3%) указали, что по месту работы и на курсах повышения квалификации постоянно проводятся лекции и практические занятия, посвященные иммунизации, а 4% (95% ДИ 0,7–7,3%) ни разу не посещали данные мероприятия по причине недавнего трудоустройства после окончания учебного заведения.

Большинство медицинских работников (82%, 95% ДИ 75,5–88,5%) останавливают свой выбор на бесплатных прививках и объясняют свой выбор тем, что они доступны (54%, 95% ДИ 45,8–62,2%), надежны (23%, 95% ДИ 15,9–30,1%) и контролируемы (5%, 95% ДИ 1,3–8,7%), другая часть респондентов (18%, 95% ДИ 11,5–24,4%) отдали предпочтение платным вакцинам по причине высокого качества препаратов зарубежного производства.

Иммунопрофилактика как система медицинских мероприятий направлена на предупреждение возникновения и распространения инфекционных заболеваний путем введения прививок в организм человека для создания невосприимчивости к возбудителям инфекций. С целью оценки роли вакцинации в профилактике инфекций, был задан вопрос: «Какие последствия возникнут, если население будет отказываться от вакцинации?», на который 85% (95% ДИ 79,1–90,9%) опрошенных ответили, что это приведет к возникновению эпидемий, а 15% (95% ДИ 9,1–20,9%) — никаких изменений не произойдет. При сравнении частоты ответа на вопрос о последствиях отказа от вакцинации в различных профессиональных группах было выявлено, что среди врачей 75 человек (54,3%, 95% ДИ 46,5–62,1%) считают, что это приведет к возникновению эпидемий, 2 человека (1,4%, 95% ДИ 0–3,36%), что никаких изменений не произойдет, а среди среднего медицинского персонала 42 человека (30,4%, 95% ДИ 22,8–38,0%) и 19 человек (13,9%, 95% ДИ 8,2–19,6%) соответственно (критерий  $\chi^2 = 19,35$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,00001090$ ).

Касаемо вакцины против новой коронавирусной инфекции COVID-19 большинство (60 человек, 43,5%, 95% ДИ 35,2–51,8%) медицинских работни-

ков еще не приняли решения, будут ли они вакцинироваться или нет; 15,2% (95 ДИ 9,2–21,2%) согласны привиться от новой коронавирусной инфекции COVID-19 и 41,3% (95% ДИ 33,1–49,5%) — против. Значимые различия между врачами и средним медицинским персоналом в отношении их намерения вакцинироваться против COVID-19 не установлены ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

Положительное отношение к иммунопрофилактике зарегистрировано у 80% (95% ДИ 66,7–93,3%) респондентов, однако в 87% (95% ДИ 81,3–92,7%) случаев опрашиваемые сталкивались с негативными отзывами о прививках от населения, при том, что у половины опрошенных медицинских работников (51%, 95% ДИ 42,6–59,4%) нейтральное отношение к данной категории лиц. В 100% случаев дети опрошенных сотрудников привиты по возрасту согласно требованиям законодательства. У большинства медицинских работников (82%, 95% ДИ 75,5–88,5%) приоритет на бесплатных прививках, что они объясняют их доступностью, надежностью и высоким уровнем контроля.

Основная часть опрошенных сотрудников (96%, 95% ДИ 92,7–99,3%) отметила качественный уровень обучения по вопросам иммунопрофилактики на работе и курсах повышения квалификации, что позволяет говорить о высокой приверженности медицинского персонала к вакцинации. Врачи (54,3%, 95% ДИ 46,5–62,1%) статистически значимо больше считают вакцинацию необходимым профилактическим мероприятием, отмена которого повлечет за собой возникновение эпидемий, в сравнении со средним медицинским персоналом (30,4%, 95% ДИ 22,8–38,0%) (критерий  $\chi^2 = 19,35$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,00001090$ ).

Касаемо вакцины против новой коронавирусной инфекции COVID-19 большинство (60 человек, 43,5%, 95% ДИ 35,2–51,8%) медицинских работников еще не приняли решения, будут ли они вакцинироваться или нет.

Необходимо продолжение работы по предоставлению достоверной информации о пользе вакцинации как медицинским работникам, так и населению.

**Аглиуллин Д.Р.**

<https://orcid.org/0000-0001-7474-609X>

**Еремеева Ж.Г.**

<https://orcid.org/0000-0003-2711-0624>

**Аглиуллина С.Т.**

<https://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лопушов Д.В., Фазулзянова И.М., Трифонов В.А. Организация и результаты мониторинга нежелательных поствакцинальных явлений в Республике Татарстан // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16, № 5. — С. 98–103.
2. Пяташина М.А., Трофимова М.В., Авдонина Л.Г., Замалиева М.А., Балабанова Л.А. Новые подходы в проведении профилактических кампаний в современных условиях на примере Татарстана // Здоровье населения и среда обитания. — 2017. — Т. 291, № 6. — С. 10–12.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2018 году: Государственный доклад. — Казань: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 361 с.
4. Якупова Ф.М., Фазылов В.Х. Иммунопрофилактика перинатального инфицирования вирусом гепатита в семейных очагах // Практическая медицина. — 2014. — Т. 83, № 7. — С. 140–144.
5. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями от 24 апреля 2019 года): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 № 125н. Приложение № 1.
6. Бучкова Т.Н., Зрячкин Н.И., Поляков К.А., Чеботарева Г.И. Причины несвоевременной вакцинации против гепатита В // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 36–38.
7. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Колтунова Е.С., Смирнова С.С., Абдулвалиева В.В., Кузнецова О.А. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 97–103.
8. Давлетшина Л.Р., Чиркова Т.А., Толмачёв Д.А. Отношение родителей к вакцинации детей старших классов по профилактике гриппа // Colloquium-journal. — 2019. — Т. 9, № 33. — С. 53–55.
9. Ивардава М.И. Вакцинопрофилактика: рекомендации врачам и родителям // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8, № 6. — С. 127–131.
10. Черватюк М.И., Мищенко А.Н., Ефремова О.А. Клиническая эффективность вакцинации против гриппа больных обструктивной болезнью легких // Евразийский союз ученых. — 2019. — Т. 60, № 3. — С. 54–56.
11. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Колтунова Е.С. и др. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 97–103.



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.28

**Р.Н. МАМЛЕЕВ<sup>1,2</sup>, А.В.СИНЧУГОВ<sup>2</sup>, Р.М. АСАДУЛЛИНА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Синдром Альпорта и проблема полифармакотерапии в практике ЛОР-врача

**Контактная информация:****Мамлеев Раушан Нурувич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, врач-клинический фармаколог**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-921-12-70, **e-mail:** r.mamleev@mail.ru

*Генетически детерминированные заболевания, в частности синдром Альпорта, традиционно являются объектом полифармакотерапии. Присоединение интеркуррентной инфекции усугубляет эту ситуацию, так как требуется комедикация, направленная на очаг инфекции. Множественные лекарственные взаимодействия, приводящие к ослаблению терапевтического эффекта одних препаратов и увеличивающие токсический потенциал других, требуют пристального внимания со стороны всех участников терапевтического процесса.*

**Ключевые слова:** синдром Альпорта, острый наружный отит, полифармакотерапия.

**(Для цитирования:** Мамлеев Р.Н., Синчугов А.В., Асадуллина Р.М. Синдром Альпорта и проблема полифармакотерапии в практике ЛОР-врача. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 159-162)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-159-162

**R.N. MAMLEEV<sup>1,2</sup>, A.V. SINCHUGOV<sup>2</sup>, R.M. ASADULLINA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

## Alport syndrome and the polypharmacy problem in the practice of ENT specialists

**Contact details:****Mamleev R.N.** — PhD (medicine), Associate Professor of Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-917-921-12-70, **e-mail:** r.mamleev@mail.ru

*Genetically determined diseases, Alport syndrome in particular, are traditionally the object of polypharmacy. The addition of intercurrent infection aggravates this situation, since it requires comedication directed at the focus of infection. Multiple drug interactions, which lead to a weakening of the therapeutic effect of some drugs and increase the toxic potential of others, require attention from all participants of the therapeutic process.*

**Key words:** Alport syndrome, acute otitis externa, polypharmacy.

**(For citation:** Mamleev R.N., Sinchugov A.V., Asadullina R.M. Alport syndrome and the polypharmacy problem in the practice of ENT specialists. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 159-162)

Синдром Альпорта — генетически детерминированное заболевание, сопровождающееся почечной патологией, поражением слухового нерва и органов зрения. Заболевание является орфанным, распространенность синдрома составляет 1:5000 [1, 2].

Назван данный синдром в честь А.С. Alport (1927). Он был не первым, кто описал этот своеобразный симптомокомплекс, однако он впервые предположил связь между данной формой нефрита и глухотой, а затем отметил и глазные изменения [3].

Синдром Альпорта вызывается мутациями в COL4A3, COL4A4 и COL4A5 генах, отвечающих за

синтез белковых цепей коллагена IV типа. Последний является компонентом многих органов и систем, поэтому его дефект объединяет, казалось бы, несвязанные между собой органы [4–8]. Если в патофизиологии нефрологических и офтальмологических проявлений заболевания практически отсутствуют слепые пятна, то отиатрическая проблема остается актуальной до настоящего времени. В частности, при гистологии височных костей в 9 случаях выявлено наличие пространства между базальной мембраной и кортиевым органом, что приводит к нарушению кохлеарной микромеханики

с нарушением питания и иннервации волосковых клеток [9, 10]. Имеется также разница в спиральных связках внутреннего уха у здорового человека и пациента с синдромом Альпорта. Это имеет отношение к регулированию ионной среды внутреннего уха: так, фиброзные связки богаты разнообразными белками и ферментами и соединены между собой системами щелевых контактов, которые позволяют рециркулировать калию, а также выполнять иные, пока неизвестные функции. Нарушение синтеза нормального коллагена типа IV приводит к дисфункции связки с потерей эндолимфатического потенциала или другим нарушениям в ионном содержании эндолимфы, что, в свою очередь, приводит к дисфункции волосковых клеток в кортиевоом органе [11]. Механическая дисфункция спиральной связки как причина тугоухости при синдроме Альпорта была выдвинута как гипотеза Harvey и др. [12, 13]. Таким образом, возникает ситуация, при которой выявляется высокотоновая сенсоневральная тугоухость в 80% [14].

Наряду со своевременной диагностикой синдрома Альпорта большую проблему представляют интеркуррентные заболевания, которые утяжеляют течение основного заболевания и, как правило, требуют полифармакотерапии.

Представляем клинический случай синдрома Альпорта у подростка, госпитализированного в наш стационар с острым гнойным наружным отитом.

Пациент К., 14 лет, обратился в приемно-диагностическое отделение ДРКБ МЗ РТ с жалобами на гноетечение из левого уха.

Заболевание началось остро, с выраженной боли, усиливающейся при физическом контакте, и появления сначала водянистого отделяемого в небольшом количестве, затем гнойного секрета из левого наружного слухового прохода. Обратился к ЛОР-врачу по месту жительства, выставлен диагноз: левосторонний острый наружный диффузный отит. В амбулаторных условиях получал местный антибиотик рифамицин в каплях в течение 5 дней, затем комбинацию беклометазон + хлорамфеникол + клотримазол + лидокаин. В связи с отсутствием положительной динамики направлен в ДРКБ МЗ РТ.

При сборе анамнеза выяснилось важное коморбидное состояние пациента. У мальчика с июня 2007 г. отмечалась транзиторная микрогематурия. С августа 2013 г. появилась протеинурия, к маю 2015 г. ее уровень вырос до 0,99 г/л, микрогематурия (максимально до 60 в поле зрения) сохранялась. С февраля 2013 г. отмечено прогрессирующее снижение слуха: по месту жительства диагностирована сенсоневральная тугоухость III степени. С августа 2013 г. установлен диагноз: наследственный нефрит (синдром Альпорта). Отмечались протеинурия (до 4,5 г/л в разовых анализах мочи, до 3,24 г/сут), микрогематурия, гиперфилтрация, ускорение СОЭ (35 мм/ч), гиперхолестеринемия (до 7,1 ммоль/л). 21.05.2015 проведена нефробиопсия, при электронной микроскопии картина соответствует врожденной патологии коллагена IV типа. С лета 2015 г. присоединилось снижение зрения; консультирован офтальмологом: выявлена OU-ангиопатия сетчатки. Отмечались периодические подъемы артериального давления до 160/120 мм рт. ст., протеинурия (до 0,495 г/л), микрогематурия (до 20 в п/зр), повышение СОЭ (32 мм/ч), азотемия (до 9,5 ммоль/л). Оториноларингологические проявления: декомпенсированная форма хронического тонзиллита, с рецидивами ангина до 6–7 раз в год, выраженное

нарушение слуха по сенсоневральному типу 3 степени, носит заушные сверхмощные слуховые протезы, при этом важно отметить, что на момент осмотра вкладыши не менялись в течение 1 года и не подвергались обработке в течение 6 месяцев.

С целью терапевтической коррекции большей части проявлений синдрома Альпорта пациент на момент госпитализации получал:

1. Циклоспорин А 150 мг 2 р/сут.
2. Амлодипин 10 мг 1 р/сут.
3. Кандесартан 8 мг 1 р/сут.
4. Аллопуринол 1 таблетка (0,3г) 1 р/сут 1 месяц через месяц.

5. Левокарнитин 30% раствор по 15 мл 2 р/сут — 6 недель, затем Убидекаренон 12 капель 2 р/сут — 4 недели. Данный комплекс 1 раз в 4 месяца.

6. Гопантеновая кислота 1 таблетка (250 мг) 3 р/сут в течение 2 месяцев.

При первичном осмотре в ДРКБ выявлено обильное гнойное отделяемое из левого наружного слухового прохода, при этом гнойное отделяемое не имело какого-либо специфического запаха. При отомикроскопии гнойный секрет из наружного слухового прохода удален и взят на посев. Отмечается сужение в хрящевом отделе наружного слухового прохода с выраженной болезненностью при пальпации. Определяются множественные грануляции кожи наружного слухового прохода. Барабанная перепонка покрыта слоем фибрина, последний удален, опознавательные знаки ступешаны.

По лабораторным исследованиям крови отсутствовали признаки воспаления: так, в общем анализе крови уровень лейкоцитов  $9,87 \cdot 10^9/\text{л}$ , в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы — 58,4%, лимфоциты — 25,4%, моноциты — 8,9%, эозинофилы — 3,4%, базофилы — 0,5%; скорость оседания эритроцитов — 42 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок — 58,6 г/л, мочевиная кислота — 354,0 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, билирубин общий — 3,1 мкмоль/л, АЛТ — 11,7 МЕ/л, АСТ — 11,6 МЕ/л, мочевиная — 8,1 ммоль/л, креатинин крови — 69 мкмоль/л, С-РБ — 0,4 мг/л.

Присоединение инфекции наружного уха потребовало расширения фармакотерапии. Проблема в том, что добавление лекарственных препаратов (комедикация) к уже проводимой терапии при синдроме Альпорта формально приводит к полипрагмазии. Основное заболевание, в силу полиморфности проявлений, нуждается в назначении большого числа лекарственных препаратов. Исходя из этого, следует определиться, что можно констатировать в данной ситуации: полипрагмазию или полифармакотерапию? Существует много определений данного термина, в том числе по количественному (по общему количеству препаратов) и по качественному (увеличение числа принимаемых препаратов, не сопровождающееся повышением эффективности лечения) признакам. Мы придерживаемся следующей интерпретации полипрагмазии — назначение пациенту большого количества лекарственных средств, чем требует клиническая ситуация. Однако в нашей ситуации данный термин неприменим: каждый из препаратов назначен для купирования одного из проявлений этого полиморфного синдрома. В данном случае более уместен термин «соответствующая полифармакотерапия» (appropriate polypharmacy), который можно охарактеризовать как «оптимизация назначения лекарственных средств пациентам со сложными и/или множественными состояниями, где использование лекарствен-



ных средств согласуется с наилучшими доказательствами» [15]. Остаются вопросы только к степени доказательности назначения того или иного препарата при этом редком заболевании [16].

Комедикация, направленная на купирование воспалительного процесса в наружном слуховом проходе, требовала учета возможных лекарственных взаимодействий антимикробных средств с уже принимаемыми до госпитализации препаратами. Так, циклоспорин А является селективным иммунодепрессантом, увеличивая риск развития локальных и генерализованных инфекций различной этиологии. В то же время он действует на Т-лимфоциты специфично и обратимо, при этом не влияет на гемопоэз и не меняет работу макрофагов. С другой стороны, циклоспорин является ингибитором цитохрома СYP3A4 и Р-гликопротеина, что может повышать или понижать концентрации препаратов, являющихся субстратами этих ферментов. Так, циклоспорин повышает концентрацию некоторых макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), что может усугубить их апроприативную кардио- и гепатотоксичность. В то же время, являясь ингибиторами цитохрома СYP3A4, эти макролиды увеличивают концентрацию в плазме циклоспорина и некоторых других совместно применяемых препаратов, например амлодипина. Учитывая, что сам циклоспорин обладает умеренным нефротоксическим действием при исходном поражении почек, приходится иметь в виду, что при одновременном применении с ним повышается нефротоксичность аминогликозидов, цiproфлоксацина, ванкомицина и триметоприма / сульфаметоксазола. Это побуждает клинициста при наличии лучшей альтернативы избегать назначения этих препаратов, а в случае, если эти препараты назначаются по жизненным показаниям — контролировать функцию почек. Рифампицин и триметоприм при внутривенном назначении уменьшают концентрацию циклоспорина в плазме.

Большую проблему представляет и назначение эффективной и безопасной гипотензивной терапии, учитывая побочные эффекты циклоспорина и его лекарственные взаимодействия. Совместное назначение циклоспорина с такими препаратами, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (в меньшей степени это относится к кандесартану) или калийсберегающие диуретики, может привести к выраженной гиперкалиемии, что требует контроля электролитного баланса. Совместное применение циклоспорина и лерканидипина или амлодипина может привести к значительному повышению концентрации в крови этих гипотензивных препаратов; следует контролировать уровень артериального давления, чтобы избежать избыточной гипотензии. Одновременное назначение циклоспорина с нифедипином может вызвать усиление гиперплазии десен. Верапамил и дилтиазем повышают концентрацию циклоспорина в плазме.

Аллопуринол снижает уровень мочевой кислоты в плазме, который повышается на фоне приема циклоспорина. Однако сам аллопуринол повышает уровень циклоспорина в плазме. Кроме того, взаимодействуя с амоксициллином, ампициллином и их ингибитор-защитными формами, аллопуринол увеличивает вероятность появления кожной сыпи.

Бактериальная инфекция наружного уха в условиях целевой иммуносупрессии может привести быстрой генерализации процесса и требует адек-

ватной антибиотикотерапии. Применение пенициллинов на фоне приема аллопуринола было для нас нежелательно. С целью перекрытия максимального спектра патогенов, в том числе грамотрицательных бактерий, после консультации с клиническим фармакологом принято решение о назначении антибиотика цефоперазон / сульбактам в дозе 6 г/сут в 3 приема внутривенно через периферический катетер. Выбор этого препарата для эмпирической терапии объяснялся и тем, что, учитывая анамнез и локализацию инфекции, мы не могли исключить такого возбудителя как *Pseudomonas aeruginosa*.

Параллельно с системной антибиотикотерапией ежедневно проводилась санация наружного слухового прохода с 3% перекисью водорода и последующей обработкой грануляцией спиртовым раствором фулорцина.

Через 48 ч получен положительный ответ на проводимую терапию. На 5 сутки лечения пришел результат микробиологического посева: высеян *Streptococcus pyogenes* в титре 10<sup>9</sup> КОЕ. С учетом чувствительности микроба и хорошей переносимости лечения ревизию антибиотикотерапии решено не проводить, но для предотвращения развития резистентности бактерий к резервному препарату, антибактериальную терапию не пролонгировать более 7 суток. После отмены антибиотика местная терапия продолжена 0,5% раствором гидрохлоридом тилхиноксалиндиоксида.

На время нахождения в стационаре было ограничено ношение слуховых протезов для исключения провоцирующего фактора с последующей заменой на новые ушные вкладыши.

На момент выписки левый наружный слуховой проход широкий на всем протяжении, грануляции сократились, барабанная перепонка серая, блестящая, с четкими опознавательными знаками.

В контрольном анализе крови лейкоциты — 7,26 \* 10<sup>9</sup>/л, лейкоформула: нейтрофилы — 56,7%, лимфоциты — 32,9%, моноциты — 6,6%, эозинофилы — 6,6%, базофилы — 3,4%; скорость оседания эритроцитов — 34 мм/ч. Функциональные пробы почек и печени не выявили ухудшения показателей.

Пациент выписан из стационара с выздоровлением по инфекционному заболеванию. На контрольном осмотре через 7 дней после выписки из стационара воспалительных изменений не выявлено.

### Вывод

Лечение коморбидных (полиморбидных) состояний и полиморфных синдромов остается большой проблемой современной фармакотерапии. Полифармакотерапия, в отличие от полипрагмазии, должна назначаться с четким пониманием того, какой препарат и для купирования какого синдрома проявится назначается, в каких лекарственных взаимодействиях с другими препаратами он находится, какие параклинические методы позволяют вовремя выявить неблагоприятное воздействие лекарственных средств.

В каждой конкретной ситуации полифармакотерапии коморбидных состояний, особенно при комедикации интеркуррентных заболеваний, необходимо индивидуализировать терапию, искать рациональные методы дозирования препаратов, руководствуясь принципом разумной достаточности. Это позволит минимизировать возможность развития ятрогенных осложнений, сделает фармакотерапию максимально эффективной и безопасной. Будущие исследования позволят ответить на

вопрос о степени доказательности назначения того или иного препарата при этом редком заболевании.

**Мамлеев Р.Н.**

<https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>

**Синчугов А.В.**

<https://orcid.org/0000-0002-5727-442X>

**Асадуллина Р.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-7218-5401>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Savige J., Ariani F., Mari F. et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome // *PediatrNephrol.* — 2019. — Vol. 34 (7). — P. 1175–1189. DOI:10.1007/s00467-018-3985-4
2. Wang F., Zhao D., Ding J., Li X. The First COL4A5 Exon 41A Glycine Substitution in a Family With Alport Syndrome // *Front Pediatr.* — 2020. — Vol. 8. — P. 153. Published 2020 Apr 9. DOI:10.3389/fped.2020.00153
3. Alport A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis // *Br. Med. J.* — 1927. — Vol. 1. — P. 504–506.
4. Nagel M., Nagorka S., Gross O. Novel COL4A5, COL4A4, and COL4A3 mutations in Alport syndrome // *Hum. Mutat.* — 20085. — Vol. 26. — P. 60.
5. Hertz J.M., Thomassen M., Storey H., Flinter F. Clinical utility gene card for: Alport syndrome // *Eur J Hum Genet.* — 2012. — Vol. 20 (6). DOI:10.1038/ejhg.2011.237
6. Gao E., Yang X., Si N., Liu K., Wang J.Q., Liu Z. A Novel COL4A5 Splicing Mutation Causes Skipping of Exon 14 in a Chinese Family with Alport Syndrome // *Kidney Dis (Basel).* — 2020. — Vol. 6 (1). — P. 43–49. DOI:10.1159/000502798
7. Funk S.D., Bayer R.H., Miner J.H. Endothelial cell-specific collagen type IV- $\alpha 3$  expression does not rescue Alport syndrome in Col4a3-/- mice // *Am J Physiol Renal Physiol.* — 2019. — Vol. 316 (5). — P. F830–F837. DOI:10.1152/ajprenal.00556.2018
8. Шагам Л.И., Шенцева Д.В. Молекулярно-генетические основы патогенеза синдрома Альпорта // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2013. — № 6. — С. 25–27.
9. Rintelmann W. Auditory manifestations of Alport's disease syndrome // *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* — 1976. — Vol. 82 (3 Pt 1). — P. 375–387.
10. Gleeson M.J. Alport's syndrome: audiological manifestations and implications // *J Laryngol Otol.* — 1984. — № 98449. — P. 465.
11. Барилляк В.В., Милешина Н.А., Москалец Ю.А., Генералова Г.А., Маркова М.В., Цыганкова Е.Р. Изменения слуховой функции у детей с хронической болезнью почек // *Вестник оториноларингологии.* — 2018. — Т. 83. № 4. — С. 56–59. DOI: org/10/17116/otorino201883456
12. Weber P.C., Cunningham C.D. 3rd, Schulte B.A. Potassium recycling pathways in the human cochlea // *Laryngoscope.* — 2001. — Vol. 111 (7). — P. 1156–1165. DOI: 10.1097/00005537-200107000-00006
13. Harvey S.J., Mount R., Sado Y. et al. The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome // *Am J Pathol.* — 2001. — Vol. 159 (3). — P. 1097–1104. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61785-3
14. Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a «European Community Alport Syndrome Concerted Action» study // *J Am Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 4 (10). — P. 2603–2610. DOI: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
15. Cadogan C., Ryan C., Gormley G., Passmore P., Francis J., Kerse N. et al. Dispensing appropriate polypharmacy to older people in primary care: a qualitative, theory-based study of community pharmacists' perceptions and experiences // *Int J Pharm Pract.* — 2015. — Vol. 23. — P. 32. DOI: 10.1111/ijpp.12182
16. Длин В.В., Игнатов М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей // *Нефрология.* — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 86–89. УДК: 616.61-053.32-056.7-07.08



УДК 612.171.7

Д.И. САДЫКОВА<sup>1</sup>, Д.Р. САБИРОВА<sup>1</sup>, Н.А. СОЛОВЬЁВА<sup>1</sup>, Г.А. КУЛАКОВА<sup>1</sup>, Е.А. КУРМАЕВА<sup>1</sup>, А.А. МАЛОВ<sup>1,2</sup>,  
Т.И. КОЧЕТКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Критический порок сердца (атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой) в педиатрической практике

### Контактная информация

**Соловьёва Наиля Анасовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7 (843) 556-74-52, **e-mail:** nailya-soloveva@mail.ru

*Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой является редким критическим ВПС, при котором отсутствует сообщение между правым желудочком и легочной артерией и жизнь новорожденного зависит от функционирования открытого артериального протока. В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком, в первые часы жизни которого диагностирована атрезия клапана легочной артерии. ОАП. Открытое овальное окно. Дуктус-зависимая легочная циркуляция. В кардиохирургическом отделении была проведена операция: открытая вальвулопластика клапана легочной артерии и создание системно-легочного анастомоза в модификации. После выписки на 18 день жизни девочка находилась под наблюдением участкового педиатра с регулярным контролем клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования (ЭКГ, эхокардиография, измерение сатурации кислорода) и консультации кардиолога и кардиохирурга. В возрасте 2 лет 5 месяцев проведена радикальная операция: пластика клапана легочной артерии, пластика трикуспидального клапана, пластика правой ветви легочной артерии, ликвидация системно-легочного анастомоза, пластика ДМПП в условиях искусственного кровообращения. Выписана пациентка с выздоровлением. Тщательное мониторингирование состояния здоровья ребенка педиатром, кардиологом и кардиохирургом позволило при наблюдении в амбулаторных условиях предотвратить возникновение осложнений в послеоперационном периоде, определить оптимальные сроки анатомической радикальной коррекции порока, что привело к полному выздоровлению и обеспечило гармоничное развитие девочки.*

**Ключевые слова:** дети, критический порок сердца, коррекция, мониторингирование состояния.

**(Для цитирования:** Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Соловьёва Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Малов А.А., Кочеткова Т.И. Критический порок сердца (атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой) в педиатрической практике. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 163-166)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-163-166

D.I. SADYKOVA<sup>1</sup>, D.R. SABIROVA<sup>1</sup>, N.A. SOLOVYEVA<sup>1</sup>, G.A. KULAKOVA<sup>1</sup>, E.A. KURMAEVA<sup>1</sup>, A.A. MALOV<sup>1,2</sup>,  
T.I. KOCHETKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, Kazan

## Critical heart disease (atresia of the pulmonary artery with an intact interventricular septum) in pediatric practice

### Contact details:

**Solovyeva N.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics

**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7 (843) 556-74-52, **e-mail:** nailya-soloveva@mail.ru

*Atresia of the pulmonary artery with an intact interventricular septum is a rare critical heart disease (CHD) in which there is no communication between the right ventricle and the pulmonary artery and the life of a newborn depends on the functioning of the open arterial duct. The article presents a clinical observation of a child diagnosed in the first hours of life with Atresia of the pulmonary artery*

valve. Open arterial duct. Open oval window. Ductus-dependent pulmonary circulation. In the Cardiac Surgery Department, an operation was performed: open valvuloplasty of the pulmonary artery valve and creation of a systemic pulmonary anastomosis in modification. After discharge on the 18th day of life, the patient was under the supervision of a district pediatrician with regular monitoring of clinical and laboratory data and instrumental research methods (ECG, echocardiography, measurement of oxygen saturation) and consultation with a cardiologist and cardiac surgeon. At the age of 2 years 5 months radical surgery was performed: Plastic valve pulmonary artery, tricuspid valve plasty, plasty of the right branch of the pulmonary artery, the elimination of systemic-pulmonary anastomosis, plastic ASD in conditions of artificial circulation. The patient was discharged with recovery. Careful monitoring of the child's health by a pediatrician, cardiologist and cardiac surgeon allowed preventing the occurrence of complications in the postoperative period and determining the optimal timing of anatomical radical correction of the defect, which led to full recovery and ensured the harmonious development of the girl.

**Key words:** children, critical heart disease, correction, condition monitoring.

**(For citation:** Sadykova D.I., Sabirova D.R., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Kurmaeva E.A., Malov A.A., Kochetkova T.I. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 163-166)

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около 30% от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных пороков в настоящее время. Несмотря на большие достижения в диагностике и коррекции врожденных пороков сердца, эта проблема остается актуальной в педиатрии в настоящее время. Частота ВПС во всех странах мира, включая Россию, достигает от 2,4 до 14,2 на 1000 новорожденных. Среди всех причин смерти от пороков развития врожденные пороки сердца и сердечно-сосудистой системы составляют 47% (12,2 на 10 тыс. родившихся живыми). Суммарная летальность при врожденных пороках сердца высока. К концу 1-й недели умирают 29% новорожденных, к 1-му месяцу — 42%, к 1-му году — 87% детей [1–6]. Критические пороки составляют приблизительно 25% всех врожденных пороков сердца. Угрожающие состояния, развивающиеся у новорожденных с критическими ВПС, при которых гемодинамика зависит от функционирования фетальных коммуникаций, требуют оперативной коррекции в первые дни жизни. Среди критических ВПС доля атрезии легочной артерии составляет 3–5% [7].

Несмотря на интенсивное развитие диагностических методов и улучшение визуализирующего оборудования, антенатально выявляются в среднем 35–40% пороков сердца [8, 9]. С учетом высокой частоты летальных исходов, обусловленных поздней диагностикой критических врожденных пороков сердца, в настоящее время все большее внимание уделяется внедрению неонатального скрининга [6]. Пороки сердца, сопровождаемые гипоксемией, можно потенциально обнаружить при проведении пульсоксиметрии. В Республике Татарстан в 2018 г. был реализован проект «Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний: персистирующей легочной гипертензии новорожденных и критических врожденных пороков сердца методом пульсоксиметрии» (приказ МЗ РТ от 21.05.2018 № 1199), внедрение которого позволило значительно улучшить диагностику и максимально сократить время до начала необходимого оперативного вмешательства.

В число критических врожденных пороков сердца входит атрезия легочной артерии, которая пренатально диагностируется в 41,1% случаев [9]. Это редкий критический ВПС, при котором отсутствует сообщение между правым желудочком (ПЖ) и легочной артерией (ЛА) и жизнь новорожденного зависит от функционирования открытого артериального протока (ОАП), то есть имеется дуктус-за-

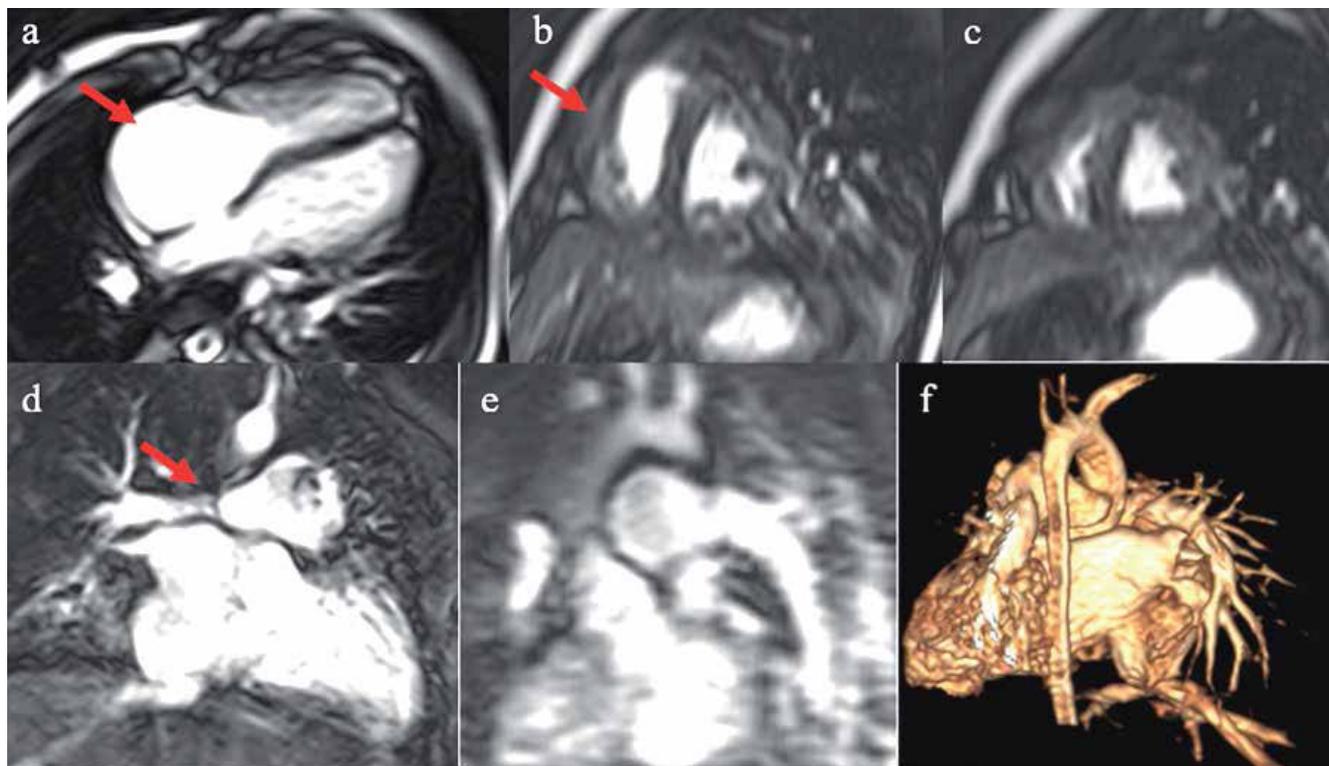
висимый легочный кровоток. После рождения пациенты имеют выраженные клинические проявления от цианоза до кардиогенного шока, вызванного закрытием артериального протока, и находятся в крайне тяжелом состоянии, что требует своевременной диагностики и раннего оперативного лечения [10]. Операции предшествует первоначальная стабилизация новорожденных внутривенной инфузией простагландина E1. У большинства больных необходимо хирургическое лечение в несколько этапов [7].

Главной целью ранних паллиативных вмешательств является устранение гипоксемии, зависимости от функционирования ОАП, а также восстановление прямого легочного кровотока. Хирургический метод оперативного вмешательства включает в себя операции по созданию системно-легочного анастомоза, формированию выхода из правого желудочка в легочную артерию путем пластики клапана легочной артерии. Клапан легочной артерии представлен либо мембраной из фиброзной ткани, либо полностью сросшимися по комиссурам створками, облитерирующими выход из полости правого желудочка. Альтернативный эндоваскулярный метод лечения позволяет выполнить формирование выхода из ПЖ в ЛА с последующей транслюминальной баллонной вальвулопластикой. Устранение обструкции выхода из правого желудочка способствует росту структур правого сердца. При наличии нормальных размеров ПЖ возможна анатомическая радикальная коррекция порока, что ведет к полному выздоровлению [6, 11, 12].

Приводим собственное клиническое наблюдение за ребенком с критическим ВПС (атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой).

Под наблюдением врача педиатра участкового поступила девочка в возрасте 18 дней после открытой вальвулопластики клапана легочной артерии и создания системно-легочного анастомоза, проведенных в кардиохирургическом отделении ДРКБ МЗ РТ.

Ребенок родился от 2 беременности и первых срочных родов в октябре 2016 г. Первая беременность закончилась медицинским абортom. Данная беременность протекала на фоне субклинического гипотиреоза, кандидозного кольпита, обострения хронического пиелонефрита и ОРВИ в первом триместре. ВПС пренатально не диагностирован. Роды с преждевременным отхождением околоплодных вод. Масса при рождении — 3600 г, рост — 53 см. Закричала сразу, оценка по шкале Апгар — 8–9 бал-



**Рисунок 1. МРТ сердца в режиме градиентного эхо Cine SSFP в 4-камерной проекции демонстрирующее увеличение правого предсердия (а), серии срезов по короткой оси (b, c) демонстрирующее гипертрофию правого желудочка (указано стрелками). Болюсная МР-ангиография сосудов ОГК с 3D реконструкцией, демонстрирующая сужение правой ветви ЛА на протяжении (d, e, f) (указано стрелкой)**

**Figure 1. MRT of heart in the gradient echo regime Cine SSFP in a 4-chamber projection, demonstrating dilatation of the right auricle (a); a series of sections along the short axis (b, c) demonstrates hypertrophy of the right ventricle (shown by arrows). Bolus MR angiography of the chest vessels with 3D reconstruction, demonstrating contraction of the right branch of pulmonary artery along (d, e, f) (shown by an arrow)**

лов. Крик громкий, кожа бледная, чистая. Дыхание проводилось по всем полям, частота дыхания — 44 в минуту. Тоны сердца ритмичные, выслушивался систолический шум 2/6 вдоль левого края грудины, ЧСС — 156 в минуту. Живот мягкий, печень пальпировалась + 1 см из-под края реберной дуги. Состояние при рождении оценивалось как удовлетворительное. Однако в течение первого часа жизни появилась одышка до 70 дыхательных движений в минуту, было выявлено прогрессирующее снижение сатурации кислорода до 70%. После консультации кардиолога и проведения ЭХО-КГ выставлен диагноз: атрезия клапана легочной артерии. ОАП. Открытое овальное окно. Дуктус-зависимая легочная циркуляция. С целью поддержания функционирования ОАП в/в назначена инфузия алпростадила в дозе 0,05 мкг/кг/мин. Ребенок в тяжелом состоянии экстренно был переведен в кардиохирургическое отделение ДРКБ МЗ РТ.

При поступлении в стационар состояние ребенка тяжелое за счет критического ВПС, сердечной недостаточности, дуктус-зависимой легочной циркуляции. Одышка с ЧДД 74 в минуту, сатурация кислорода 91% (на фоне титрования алпростадила), гепатомегалия (+ 3 см).

В течение первых суток жизни было проведено эндоваскулярное вмешательство: зондирование полостей сердца (ЗПС) справа с попыткой транслюминальной баллонной вальвулопластики легочной артерии. При проведении ЗПС, инвазивном измерении давления в полостях сердца и магистральных сосу-

дах, ангиокардиографии выявлено отсутствие кровотока через клапан легочной артерии. Проведены многократные безуспешные попытки катетеризации легочной артерии, в связи с чем была проведена операция в условиях искусственного кровообращения: открытая вальвулопластика клапана легочной артерии и создание системно-легочного анастомоза в модификации. Послеоперационный период протекал с умеренно выраженной сердечной недостаточностью, продолжительность ИВЛ составила 139 ч.

Девочка выписана домой на 18 день после операции с удовлетворительным самочувствием, с положительной динамикой массы тела (+ 578 г). Сатурация кислорода при выписке — 95%. Рекомендовано продолжить прием аспирина 15 мг 1 раз в день и капотена 3 мг 2 раза в день, наблюдение кардиолога и врача педиатра по месту жительства, консультация кардиохирурга через 1 месяц. Также необходима профилактика инфекционного эндокардита.

Рекомендации врачей выполнялись в полном объеме, ребенку был организован хороший уход. До года девочка находилась на грудном вскармливании, своевременно введен полноценный прикорм. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка в первые два года соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: 2–3 раза в год ОРИ, во всех случаях проводилась профилактика инфекционного эндокардита. Детские образовательные учреждения девочка не посещала. Ребенок находился под наблюдением кардиолога и кардиохирурга

(1 раз в 3 месяца) с регулярным контролем клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследования (ЭКГ и эхокардиография).

При динамическом наблюдении педиатром проводился контроль прибавки веса, показателей нервно-психического развития, функционального состояния органов и систем, лабораторных и инструментальных методов исследования, контроль сатурации кислорода. В феврале 2019 г. при плановом осмотре родители отметили одышку при физической нагрузке. Ребенок был направлен на консультацию к кардиологу. По результатам эхокардиографического исследования выявлен выраженный рестеноз клапана легочной артерии. Заключение по Эхо-КГ: атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой. Недостаточность трикуспидального клапана 2–3 степени. Дилатация правого предсердия. Множественные ДМПП. Состояние после операции: открытая вальвулопластика клапана легочной артерии и создание системно-легочного анастомоза. Рестеноз клапана легочной артерии, выраженный. После консультации кардиохирурга было принято решение о проведении второго этапа оперативного лечения.

Для уточнения анатомии системы легочной артерии и функционального состояния желудочков перед операцией проведена магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов по протоколу, включающему импульсные последовательности ЭКГ-синхронизированного градиентного эхо в кино-режиме (CINE) с использованием стандартных позиций 4-х и 2-камерной плоскости ЛЖ и серии срезов по короткой оси сердца для оценки параметров глобальной и регионарной функции, дополненной болюсной МР-ангиографии сосудов органов грудной клетки ОГК. По результатам МРТ выявлены признаки гипертрофии ПЖ (толщина передней стенки до 4 мм) с сохраненной насосной функцией (ФВ ПЖ 62%), дилатации правого предсердия с признаками значимой недостаточности на ТК. МР-ангиография демонстрирует значимое сужение правой ветви ЛА до 4 мм на протяжении 15 мм (рис. 1).

На основании полученных данных было принято решение о выполнении анатомической радикальной коррекции порока.

В возрасте 2 лет 5 месяцев проведена операция «Пластика клапана легочной артерии, пластика трикуспидального клапана, пластика правой ветви легочной артерии, ликвидация системно-легочного анастомоза, пластика ДМПП в условиях искусственного кровообращения». Послеоперационный период протекал без осложнений, ИВЛ в течение 4 ч. ЭКГ перед выпиской: синусовый ритм с ЧСС 128 ударов в минуту. Отклонение электрической оси вправо. Конфигурация QRS типа SI QIII. Нарушение внутрисердечной проводимости. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЭКГ признаки увеличения правого желудочка.

Проведенная Эхо-КГ пациентки перед выпиской не выявила значимых гемодинамических отклонений: конечно диастолический размер ЛЖ 26 мм. ФВ — 70%. Фиброзное кольцо легочной артерии (ЛА) — 12 мм. Ствол ЛА — 15 мм. Скорость в ЛА — 3,3 м/с с пиковым градиентом 44 мм рт. ст, средним 29 мм рт. ст. Скорость в правой ветви легочной артерии 1,4 м/с. Фиброзное кольцо трикуспидального

клапана — 21 мм. Недостаточность трикуспидального клапана 1–1,5 степени. По межпредсердной перегородке патологических потоков нет. Нижняя полая вена на вдохе спадается более 50%. Выпота в полости перикарда нет. Выпота в плевральных полостях нет.

Выписана пациентка с выздоровлением. Рекомендовано наблюдение кардиолога и педиатра, прием ингибиторов АПФ (капотен по 6, 25 мг 3 раза в день) и диуретиков (верошпирон 12,5 мг в 16:00 и в 20:00), профилактика инфекционного эндокардита.

Тщательное мониторингирование состояния здоровья ребенка педиатром, кардиологом и кардиохирургом позволило при наблюдении в амбулаторных условиях предотвратить возникновение осложнений в послеоперационном периоде, определить оптимальные сроки анатомической радикальной коррекции порока, что привело к полному выздоровлению и обеспечило гармоничное развитие девочки.

Эффективную квалифицированную специализированную помощь детям с критическими врожденными пороками сердца возможно оказать лишь при комплексном участии акушеров-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики, неонатологов, детских кардиохирургов, кардиологов и педиатров. При этом очень важна роль участкового врача-педиатра на этапе реабилитации и длительного диспансерного наблюдения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, № 2.
2. Чепурных Е.Е., Григорьев Е.Г. Врожденные пороки сердца // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2014. — 3
3. Бокерия Л.А. Хирургическая помощь при врожденных пороках сердца и сосудов в Российской Федерации (2005–2015 гг.) / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова, Ю.Е. Иванова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2016. — Т. 17, № 6. — С. 34–41.
4. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. — 228 с.
5. Детская кардиохирургия: руководство для врачей / под ред. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталова. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. — С. 24–40.
6. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца // Рос. вестн. Перинатол. и педиатр. — 2019. — № 64 (3). — С. 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10
7. Игишева Л.Н., Цой Е.Г., Куренкова О.В. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности // Мать и дитя в Кузбассе. — 2012. — № 2 (49).
8. van Velzen C.L., Clur S.A., Rijlaarsdam M.E., Bax C.J., Pajkt E., Heymans M.W., Bekker M.N., Hruuda J., de Groot C.J., Blom N.A., Haak M.C. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme // ВJOG. — 2016 Feb. — Vol. 123 (3). — P. 400–407. DOI: 10.1111/1471-0528.13274. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25625301.
9. Quartermain M.D., Pasquali S.K., Hill K.D., Goldberg D.J., Huhta J.C., Jacobs J.P., Jacobs M.L., Kim S., Ungerleider R.M. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants // Pediatrics. — 2015 Aug. — Vol. 136 (2). — P. e378–85. DOI: 10.1542/peds.2014-3783. PMID: 26216324; PMCID: PMC4844533.
10. Schneider A.W., Blom N.A., Bruggemans E.F., Hazekamp M.G. More than 25 years of experience in managing pulmonary atresia with intact ventricular septum // Ann. Thorac. Surg. — 2014. — Vol. 98. — P. 1680–1686. DOI: 10.1016/J.ATHORACSUR.2014.05.085
11. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. — 2015. — URL: <http://www.pediatr-russia.ru>
12. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / под ред. Л.А. Бокерия. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. — 342 с.



УДК 611.126

**Е.Ю. ИСАКОВА, Т.Ю. АТАМАНОВА**

ООО «Центр семейной медицины», г. Челябинск

## Клинический случай инфекционного эндокардита

**Контактная информация:**

**Исакова Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики диагностического отделения ООО «Центр семейной медицины»

**Адрес:** 454048, г. Челябинск, ул. Воровского 15б, **тел.:** +7-919-339-76-72, **e-mail:** is\_lena79@mail.ru

*В статье представлены результаты клинического наблюдения пациента с благоприятным течением и исходом инфекционного эндокардита при наличии выраженных эхокардиографических изменений, возникших в процессе многолетнего динамического наблюдения за пациентом по основному заболеванию (гипертонической болезни). Дана клиническая характеристика заболевания, динамика инструментальных и лабораторных данных на фоне терапии. Диагноз инфекционного эндокардита установлен командой врачей по модифицированным критериям Duke (по Li): один большой критерий — эхокардиографические признаки (вегетации на клапане), один малый критерий — хроническая ревматическая болезнь сердца, хронический тонзиллит. Представлена информация о развитии инфекционного эндокардита на фоне хронической ревматической болезни сердца у однояйцевых близнецов.*

**Ключевые слова:** эхокардиография, инфекционный эндокардит, клинический случай, вегетация.

**(Для цитирования:** Исакова Е.Ю., Атаманова Т.Ю. Клинический случай инфекционного эндокардита. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 167-169)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-167-169

**E.Yu. ISAKOVA, T.Yu. ATAMANOVA**

Family Medicine Center LLC, Chelyabinsk

## Clinical case of infective endocarditis

**Contact details:**

**Isakova E.Yu.** — PhD (medicine), doctor of the Department of Functional and Ultrasonic Diagnostic

**Address:** 15b Vorovsky St., Russian Federation, Chelyabinsk, 454048, **tel.:** +7-919-339-76-72, **e-mail:** is\_lena79@mail.ru

*The article presents the results of clinical observation of a patient with a favorable course and outcome of infective endocarditis in the presence of pronounced echocardiographic changes that arose during long-term follow-up of the patient for the underlying disease (hypertension). The clinical characteristics of the disease, the dynamics of instrumental, and the laboratory data during therapy are presented. The diagnosis of infective endocarditis was established by a team of doctors according to the modified Duke criteria (according to Li): one large criterion — echocardiographic signs (vegetation on the valve), one small criterion — chronic rheumatic heart disease, chronic tonsillitis. Information on the infective endocarditis development against the background of chronic rheumatic heart disease in identical twins is presented.*

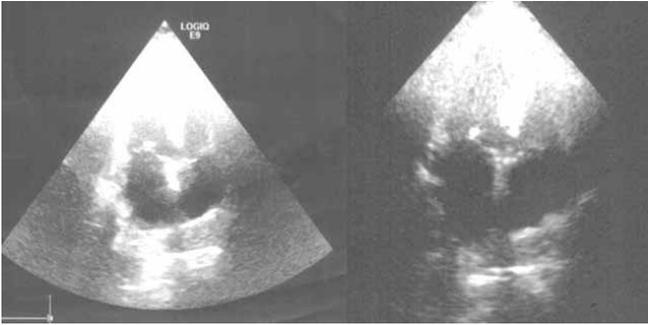
**Key words:** echocardiography, infective endocarditis, clinical case, vegetation.

**(For citation:** Isakova E.Yu., Atamanova T.Yu. Clinical case of infective endocarditis. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 167-169)

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание сердечно-сосудистой системы, при котором инфекционный агент, циркулирующий в крови, поражает клапанные структуры сердца, пристеночный эндокард или эндотелий прилежащих к сердцу больших сосудов (а также интракардиальные инородные тела — электроды кардиостимуляторов и т. д.) и вызывает общие тромбоэмболические осложнения и системные поражения внутренних органов вследствие иммунологических нарушений. Патогенез ИЭ

не вполне ясен, тем не менее, согласно современным представлениям, он развивается в результате сложного взаимодействия трех основных факторов: транзиторной бактериемии, повреждения эндотелия и ослабления резистентности организма [2, 3].

Мужчина, А. И. Ю., 59 лет, наблюдается в медицинском центре с 2008 г., посещал кардиолога каждые 6 месяцев с диагнозом: гипертоническая болезнь, II стадия, достигнутое нормальное артериальное давление (АД), группа риска 4. Постоянно



**Рисунок 1. Рисунок 2. ЭХОКГ при 1 исследовании ЭХОКГ в динамике наблюдения**  
**Figure 1. Echocardiogram at the 1st examination**  
**Figure 2. Echocardiogram in dynamic examination**

принимал небилет 5 мг со стабильным адекватным гипотензивным эффектом. Ежегодно проводился контроль эхокардиографии (ЭХОКГ), ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), контроль стандартных биохимических показателей. На ЭХОКГ в 2013–2016 гг.: уплотнение аорты, створок аортального клапана. Регургитация 1 степени на митральном клапане. Концентрическое ремоделирование левого желудочка. Пациент обратился к кардиологу в 17.03.2017 в возрасте 56 лет с жалобой на эпизод выраженного головокружения 27.02.2017, после которого появилось сердцебиение — около 10–15 мин, ЧСС считать не удалось, сердцебиение сопровождалось дискомфортом в грудной клетке до 2 ч, умеренным головокружением и потливостью. После 2 ч самочувствие улучшилось и стабилизировалось. За медицинской помощью в течение 3-х недель не обращался. Самочувствие субъективно не страдало. При осмотре 17.02.2017 объективно: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум на верхушке, ЧСС 74, АД d 150/90 мм рт. ст. АД s 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, периферических отеков нет. Пациенту проведены инструментальные исследования: ЭКГ, ЭХОКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), УЗИ почек и надпочечников, а также ряд лабораторных тестов. ЭКГ: синусовый ритм — 67 в минуту. Нарушение внутрижелудочковой проводимости в нижней стенке. Гемодинамическая нагрузка на левое предсердие. ХМЭКГ: в течение мониторирования регистрировался синусовый ритм, средняя ЧСС днем — 81 в мин (56–108 в мин), средняя ЧСС ночью — 70 в мин (60–92), циркадный индекс снижен. Зарегистрировано 76 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол, 2606 одиночных полиморфных суправентрикулярных экстрасистол, 63 эпизода парных и 17 эпизодов групповых суправентрикулярных экстрасистол. Вариабельность ритма сердца не снижена. Интервал PQ иQT в норме. ЭХОКГ (рис. 1): уплотнение аорты, створок аортального клапана с регургитацией 1 степени. Уплотнение створок митрального клапана. Vegetация (длина 8 мм) на передней створке митрального клапана? Недостаточность митрального клапана 2–3 степени. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Дилатация правого желудочка, правого и левого предсердий.

Незначительная легочная гипертензия (давление в легочной артерии 35 мм рт. ст.).

УЗДГ БЦА: утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий. S-образная деформация обеих ОСА — гемодинамически незначимая. В области бифуркации левой общей сонной артерии лоцируется гиперэхогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка (АСБ) St 19% и в устье левой наружной сонной артерии — гипоэхогенная гомогенная АСБ St 30% — гемодинамически незначимая. УЗИ почек и надпочечников: уплотнение структур почечных синусов. УЗИ признаки микролитиаза почек.

При лабораторных исследованиях: ТТГ (тиреотропин) — 2,52 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0); калий — 4,22 ммоль/л (норма 3,9–5,5); холестерин — 6,07 ммоль/л (норма до 4,5). В общем анализе крови выявлено: лейкоциты —  $5,5 \cdot 10^9$ /л (норма 4–9), концентрация гемоглобина — 165 г/л (норма 120–180), гематокрит — 49,3% (норма 34–48), количество тромбоцитов —  $150 \cdot 10^9$ /л (норма 120–380), процент лимфоцитов — 29% (норма 17–40), процент сегментоядерных нейтрофилов — 65% (норма 42–85), СОЭ по методу Вестергрена — 2 мм/час (норма 0–10). В дополнительных исследованиях: МВ-КФК — 11,6 ед/л (норма 0–24), С-реактивный белок — 2,0 мг/л (норма < 5), Антистрептолизин О — 42,0 МЕ/мл (норма 0–200), ревматоидный фактор общий (IgA/IgM, IgG) — 70 Ед/мл (норма 0–25).

ЭХОКГ является основным инструментальным методом диагностики у больных ИЭ для выявления вегетаций, клапанной дисфункции, осложнений эндокардита. У всех больных с подозрением на ИЭ обязательно должно проводиться динамическое исследование ЭХОКГ с регистрацией результатов на цифровых носителях информации в движении. При таком подходе удается проводить контроль за динамикой размеров камер сердца и выраженностью регургитаций, что позволяет предположить поражение того или иного клапана сердца без визуализации вегетаций небольших размеров. При ИЭ чаще всего поражаются митральный и аортальный клапаны. Трехстворчатый клапан поражается реже и, как правило, у наркоманов и при наличии внутривенных введений. Легочный клапан поражается редко. При подозрении на ИЭ помимо клапанов сердца необходимо изучать Евстахиеву заслонку и структуру электрокардиостимуляцией. Вегетации представляют собой дополнительные эхопозитивные образования различной формы, размеров и плотности, прикрепляющиеся к клапанам, хордам или другим участкам эндокарда, которые обычно подвижны, «флотируют» по ходу тока крови и характеризуются высокой скоростью и хаотичностью движения [1].

В связи с выявленными изменениями на митральном клапане (вегетации?) в анамнезе жизни у пациента дополнительно было выявлено, что в детстве были частые ангины, но не болел много лет. В течение последних 6 месяцев простудными заболеваниями не болел. В декабре 2016 г. посетил стоматолога по поводу пульпита. Пролечен. Осложнений и повышения температуры тела не было. Кроме того, выяснилось, что пациент имеет брата — однойцевое близнеца, у которого был выявлен инфекционный эндокардит за 2 года до обнаружения изменений на ЭХОКГ у данного пациента, было проведено протезирование митрального клапана. С учетом жалоб, анамнеза, данных дополнительных исследований пациент был направлен на госпитализацию в стационар с диагнозом: бактери-



альный эндокардит? Митральная недостаточность с вегетацией. Пароксизмальная тахикардия (неуточненная). Гипертоническая болезнь — II стадия, достигнуто нормальное АД, группа риска 3. Пациент был осмотрен в стационаре (повторная ЭХО КС, совместный осмотр кардиолога и кардиохирурга) и направлен на амбулаторное наблюдение и лечение с диагнозом: ХРБС. Ревматический эндокардит неуточненной давности (2016 г.?) с формированием кальцината митрального клапана, регургитация на митральном клапане 2 степени. Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутое нормальное АД, группа риска 3. Неуточненная пароксизмальная тахикардия. Для исключения очагов инфекции осмотрен оториноларингологом и стоматологом. Продолжить прием: аспирин кардио 100 мг по 1 таб., небилет 5 мг по 1 таб. под контролем АД и ЧСС, липримар 20 мг по 1 таб. в сутки, милдронат 500 мг по 1 капс. 2 раза в сутки. В течение 1,5–2 месяцев. При осмотре оториноларингологом установлен диагноз: хронический тонзиллит вне обострения. Вазомоторный ринит. Пациенту рекомендовано: назонекс 2 раза в день, спектрацеф 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней, промывание лакун и миндалин цефтриаксоном 1,0 № 5, раствор бициллина — 5,0 3 000 000 ЕД в/м № 1. Осмотрен стоматологом: полость рта санирована. В настоящее

время (2020 г.) пациент наблюдается в медицинском центре с положительной динамикой по ЭХОКГ (рис. 2) — (регургитация на МК 1 ст.) с диагнозом: хроническая ревматическая болезнь сердца. Кальцинат на МК с регургитацией 1 ст. ЖЭС. Гипертоническая болезнь II стад., достигнутое нормальное АД, Группа риска 3. Постоянно получает лечение: небилет 5 мг, сувардио 10 мг, кардиомагнил 75 мг, престаариум 5 мг.

Инфекционный эндокардит — одно из самых тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы с высокой летальностью, которая зависит от локализации и характера поражения, стадии процесса, вида возбудителя, сроков начала антибактериальной терапии, сопутствующих заболеваний, тяжести осложнений, проведения оперативного лечения и других обстоятельств. При адекватном лечении удается добиться выздоровления более 70% больных с ИЭ [2, 3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М. Н. Чреспищеводная эхокардиография. — М.: Видар-М, 2014. — 256 с.
2. Флакскампф Ф.А. Практическая эхокардиография. — М.: МЕДПресс-информ, 2013. — 872 с.
3. Перепеча Н.Б., Рябова С.И. Кардиология: руководство для врачей. В 2 т. — СПб.: СпецЛит, 2008. — Т. 2. — 432 с.
4. Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 5 (133). С. 65–116 с.

## ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616-056.52 616-053.4

**Г.С. МАСКОВА**

Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль

## Прогноз эффективности реабилитационного лечения детей с ожирением в поликлинике

**Контактная информация:****Маскова Галина Станиславовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ИПДО**Адрес:** 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, **тел.:** +7 (485) 235-66-92, **e-mail:** maskovags@mail.ru

**Цель исследования** — создание модели прогноза эффективности реабилитации детей с ожирением с учетом факторов риска.

**Материал и методы.** Обследованы 250 детей 7–14 лет с ожирением 1–3 степени, которые получили реабилитацию в течение 2 месяцев в детской поликлинике. До проведения вмешательства детям оценены анамнестические данные, клинический статус, стереотипы питания и физической активности. Оценка эффективности реабилитации сделана на основании клинико-функционального и психозмоционального статуса ребенка с расчетом коэффициента эффективности реабилитации (КЭР). Проведен сравнительный анализ распространенности факторов риска в 2-х группах детей в зависимости от КЭР: положительная или отрицательная. Статистический анализ сделан методами Kruskal — Wallis, Kendall Tau, оценены отношения рисков и отношения шансов, выполнена процедура ROC-анализа. Статистическую достоверность различий принимали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** К факторам, влияющим на эффективность реабилитации, были отнесены: ожирение у родственников 1-й линии родства, количество жировой массы в составе тела, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, увеличение щитовидной железы, силовая выносливость мышц, уровень систолического АД, самооценка самочувствия, переизбыток, частота употребления молока, питьевой воды, посещения магазинов, регулярность сна, время занятий спортом. Создана модель прогноза эффективности реабилитации на основании одномоментного учета факторов риска, предсказательная мощность которой составила 91%.

**Выводы.** Одномоментный учет факторов риска позволяет выделить детей с положительным и отрицательным прогнозом реабилитации. Дети с положительным прогнозом направлялись на реабилитацию в поликлинику, а для детей с отрицательным прогнозом определяли причины предполагаемой неуспешности (вторичный характер ожирения, недостаточная физическая нагрузка в предлагаемых программах и др.).

**Ключевые слова:** дети, ожирение, реабилитационный прогноз, факторы риска.

(Для цитирования: Г.С. Маскова. Прогноз эффективности реабилитационного лечения детей с ожирением в поликлинике. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 170-175)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-170-175

**G.S. MASKOVA**

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

## Predicting the effectiveness of rehabilitation treatment for obese children in a polyclinic

**Contact details:****Maskova G.S.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics**Address:** 5 Revolutsionnaya St., Russian Federation, Yaroslavl, 150000, **tel.:** +7 (485) 235-66-92, **e-mail:** maskovags@mail.ru

**The purpose** — to create a model for predicting the effectiveness of rehabilitation of obese children based on the consideration of risk factors.

**Material and methods.** The study involved 250 children of 7–14 years old with obesity of 1–3 degrees, who received rehabilitation during 2 months in a children's polyclinic. Before interventions, the children were assessed for anamnestic data, clinical status, dietary and physical activity stereotypes. The assessment of the rehabilitation effectiveness was carried out based on the clinical, functional and emotional status of the child and the calculation of the effectiveness of rehabilitation coefficient (ERC). A comparative analysis of the prevalence of risk factors in 2 groups of children was carried out, depending on the ERC: positive or negative. Statistical analysis was performed using the Kruskal — Wallis and Kendall Tau methods, the risk and odds ratios were estimated, the ROC analysis procedure was performed. Statistical significance was  $p < 0,05$ .



**Results.** *The factors influencing the rehabilitation effectiveness were as follows: obesity in first-line relatives; the body fat and body mass indices, abdominal obesity, thyroid enlargement, muscle strength endurance, systolic blood pressure, self-esteem of health, excess food intake, frequency of a weekly milk consumption, frequency of drinking water during the day, frequency of shopping, sleep regularity, and daily exercise. The model for predicting the rehabilitation effectiveness was created based on one-step accounting of risk factors, the predictive power of was 91%.*

**Conclusion.** *The one-time consideration of risk factors allows identifying children with a positive and negative prognosis of rehabilitation. Children with a positive prognosis were directed to a polyclinic for rehabilitation, and among children with a negative prognosis, the reasons for the alleged failure were determined (secondary nature of obesity, insufficient physical activity of the offered programs, etc.).*

**Key words:** *children, obesity, rehabilitation prognosis, risk factors.*

**(For citation:** Maskova G.S. Predicting the effectiveness of rehabilitation treatment for obese children in a polyclinic. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 170-175)

Распространенность ожирения (ОЖ) среди детей во всем мире продолжает увеличиваться, что можно связать с недостаточной эффективностью медико-социального сопровождения [1–4]. Ожирение относится к заболеваниям, в возникновении и прогрессировании которого доказано большое количество факторов риска, которые взаимодействуют между собой [5–7]. Основные работы в настоящее время посвящены определению прогноза старта ОЖ и коморбидных с ним состояний [8–11]. Результатами этих работ являются рекомендации по превентивной или ранней диагностике заболевания с проведением комплекса мероприятий по здоровому образу жизни ребенка и его семьи. Однако внедрение принципов здорового образа жизни должно быть не только медицинской, но и социальной задачей, которые должны решаться на уровне государственной политики [6, 7, 12]. Сегодня доказано, что профилактические мероприятия у детей с ожирением опаздывают в среднем на 5 лет [13]. Реалии таковы, что дети с ожирением в среднем обращаются к специалисту в 9–11 лет, когда имеется уже развернутая картина болезни и присутствуют коморбидные состояния [9–11, 13]. В этой ситуации система диспансеризации ребенка должна строиться не только в зависимости от клинико-функционального статуса пациента, но и индивидуального прогноза эффективности реабилитации на основании учета факторов риска [14–16]. Разработка концепции реабилитационного прогноза и реабилитационных рисков регламентирована в приказе МЗ РФ «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» от 23.10.2019 № 878н [17].

**Целью** настоящего исследования явилось создание модели прогноза эффективности реабилитационного лечения детей с ожирением через 2 месяца физической реабилитации в поликлинике на основании учета факторов риска.

### Материал и методы

Проведено обследование и реабилитация в детской поликлинике 250 детей 7–14 лет с конституционально-экзогенным ожирением 1–3 степени. На I этапе проведен анализ первичной медицинской документации и опрос детей и родителей с оценкой данных анамнезов школьников, генеалогического анамнеза, распространенности хронических заболеваний и МФО. Для уточнения данных об особенностях питания и повседневной двигательной активности использовали анкетирование семей по опроснику «Среда, окружающая ребенка» [18]. Объективное обследование включало стандартную процедуру педиатрического клинического осмотра, оценку нутритивного статуса (измерение массы,

роста, окружности талии, процентного содержания жира в организме, толщины 4-х кожно-жировых складок, расчет индекса массы тела), определение офисного артериального давления (АД) с оценкой в соответствии с рекомендациями группы экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2020 [19]. Функциональные возможности детей оценили по переносимости физической нагрузки в тесте PWC170, оценке силовой выносливости мышц спины и передней брюшной стенки. Оценка психоэмоционального состояния ребенка состояла в оценке количества жалоб ребенка и самооценке самочувствия.

На II этапе в детской поликлинике всем детям провели реабилитационное лечение в течение 2 месяцев. Для проведения реабилитации были разработаны комплексные программы, которые включали базисную и специальную части. Базисная часть включала соблюдение субкалорийной диеты, рациональный режим дня с достаточным количеством ночного сна, оптимальную двигательную активность в повседневной жизни, занятия физкультурой в школе и спортивных секциях. Основу специальной части программы составили методы немедикаментозной реабилитации: лечебная физкультура и гидрокинезиотерапия (физические упражнения в бассейне детской поликлиники). Курс лечения содержал по 12 процедур каждого вида воздействия.

Обработка материалов проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (version 10, StatSoft, Inc. (2011). Анализ различий сделан методом Kruskal — Wallis, зависимостей — методом корреляции Kendall Tau, рассчитаны относительные риски и отношения шансов для факторов риска, выполнена многомерная статистика — процедура ROC-анализа. Статическая значимость различий принималась при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Для установления основных факторов реабилитационного риска, снижающих эффективность реабилитационного (ЭФР) лечения, был проведен анализ распространенности факторов риска в 2-х группах детей, получивших 2-месячный курс реабилитации, в зависимости от эффективности реабилитации: положительная или отрицательная.

Для оценки эффективности реабилитации использовали комплекс клинико-функциональных и психоэмоциональных показателей, которые оценивали в динамике реабилитации. Оценку исходного состояния ребенка через 2 месяца наблюдения проводили на основании показателей, выраженных в баллах: окружность талии (от 0 до 4 баллов), сумма толщины 4-х кожно-жировых складок (от 0 до

4 баллов), уровень систолического и диастолического артериального давления (от 0 до 4 баллов), силовая выносливость мышц спины и передней брюшной стенки (от 0 до 3 баллов), переносимость физической нагрузки (от 0 до 4 баллов), жалобы ребенка (от 0 до 3 баллов) и самооценка его самочувствия (от 0 до 4 баллов), дополнительно через 2 месяца оценивали динамику массы тела (от -2 до +4 баллов) и динамику окружности талии (от -2 до +4 баллов).

Оценку эффективности проводили на основании коэффициента эффективности реабилитации (КЭР), который рассчитывали дробью: в числителе разница между суммой баллов показателей статуса ребенка до и после реабилитации, в знаменателе — исходная сумма баллов показателей, и выражали в процентах. Эффективность реабилитации оценивали как отрицательную при значении КЭР менее 20% и как положительную при значении КЭР более 20%.

При сравнении влияния факторов риска на КЭР статистический анализ различий (метод Kruskal — Wallis) и зависимостей (метод корреляции т-Кендала (Kendall Tau) между изучаемыми признаками и КЭР показал по отдельным признакам наличие и различий, и зависимостей, либо наличие только зависимостей, или только различий.

В частности, у детей с положительной и отрицательной эффективностью установлены различия по частоте признаков: ОЖ у родственников 1-й линии родства ( $p = 0,01$ ), увеличении щитовидной железы с нормальной функцией ( $p = 0,001$ ), индекс массы тела, ( $p = 0,01$ ), количество жировой массы в составе тела ( $p = 0,02$ ), абдоминальное ожирение у ребенка ( $p = 0,003$ ), силовая выносливость мышц спины ( $p = 0,004$ ) и живота ( $p = 0,002$ ) и корреля-

ционные связи между этими признаками и эффективностью реабилитационного лечения:  $t = -0,29$ ,  $p = 0,02$ ,  $t = -0,36$ ,  $p = 0,01$ ,  $t = -0,34$ ,  $p = 0,04$ ,  $t = -0,37$ ,  $p = 0,03$ ,  $t = 0,28$ ,  $p = 0,03$  и  $t = 0,31$ ,  $p = 0,02$  соответственно. Эффективность реабилитационного лечения имела обратную зависимость от таких факторов, как переедание ( $t = -0,31$ ,  $p = 0,05$ ), частота употребления молока ( $t = -0,22$ ,  $p = 0,003$ ) и прямую зависимость от частоты употребление чистой питьевой воды ( $t = 0,65$ ,  $p = 0,01$ ) и регулярности сна ( $t = 0,16$ ,  $p = 0,03$ ).

Поскольку при оценке коэффициентов корреляции связей отдельных факторов риска с ЭФР установлено наличие связей от слабых до средних (до 0,5), что характеризует отсутствие значимого влияния, какого-то одного фактора риска, возникла необходимость создать прогностическую модель эффективности реабилитации на основании нескольких причинно-значимых факторов. Кроме того, наличие факта существования различий или зависимостей в исследуемых группах не позволяет судить о степени влияния и «весовой» характеристики выявленных факторов. С целью выявления этих связей была осуществлена процедура оценки факторов на предмет релятивистских рисков. Вероятность реализации исследуемых признаков (рисков) на эффективность реабилитации оценена в пределах совокупного влияния предположительной ограниченной модели с логистической послонной регрессией. Построено уравнение логистической регрессии, и методом пошагового включения вычислили переменные, имеющие решающее влияние на эффективность реабилитации к сроку 2 месяца. Модель логистической регрессии оказалась значимой с уровнем значимости  $p = 0,01$ . При этом коэффи-

**Таблица 1. Переменные и коэффициенты их относительного риска в модели прогноза эффективности реабилитации детей с нутритивными нарушениями в возрасте 7–14 лет через 2 месяца наблюдения**

**Table 1. Variables and coefficients of their relative risks in the model for predicting the efficiency of rehabilitation of 7–14 y. o. children with nutrition disorders after 2 months of observation**

| Переменная   | Коэффициент относительного риска в модели | Стандартная ошибка | Статистика Wald's |
|--|---|--------------------|-------------------|
| Количество жировой массы в составе тела, (%)         | -0,94525                                  | 1,50325            | 0,3954            |
| Время занятий спортом в течение дня                  | -0,77942                                  | 0,84483            | 0,8511            |
| Увеличение щитовидной железы 1 степени               | -0,99017                                  | 1,64159            | 0,3638            |
| ИМТ  | -0,015849                                 | 0,24834            | 0,004073          |
| Частота употребления молока                          | 0,92260                                   | 0,58877            | 2,4555            |
| Ожирение у родственников 1-й линии родства           | -2,81448                                  | 1,86631            | 2,2742            |
| Абдоминальное ожирение                               | 0,21000                                   | 0,13108            | 2,5666            |
| Переедание   | -1,17888                                  | 0,74119            | 2,5297            |
| Частота посещения ближайшего универсального магазина | -0,28131                                  | 0,42302            | 0,4422            |
| Регулярность сна                                     | -1,31606                                  | 1,29938            | 1,0258            |
| Самооценка самочувствия                              | -0,13346                                  | 0,62884            | 0,04505           |
| Силовая выносливость мышц живота                     | -0,48317                                  | 0,90636            | 0,2842            |
| Силовая выносливость мышц спины                      | -0,061721                                 | 0,81254            | 0,005770          |
| Уровень систолического АД                            | -0,18322                                  | 0,86491            | 0,04487           |
| Частота употребления чистой питьевой воды            | -2,80054                                  | 0,98937            | 8,0125            |



циент детерминации Cox & Snell R2 составил 0,51, а коэффициент детерминации Nagelkerke R2 — 0,73. Переменные, вошедшие в модель прогноза, — значимые факторы риска, приведены в табл. 1.

Значимые факторы риска созданной модели были оценены на предмет оценки вероятности их реализации в парадигме релятивистские (относительные) риски — отношения шансов. Анализ вероятностей реализации позволил выявить следующие закономерности: с учетом интерпретации показателя отношения шансов, из 15 переменных, вошедших в модель прогноза и имеющих достоверный доверительный интервал, 2 имели прямую связь с неуспешностью реабилитации (ОШ > 1), а 13 — обратную (ОШ < 1) (табл. 2).

Все факторы, вошедшие в модель прогноза реабилитации, рассматривали как факторы реабилитационного риска. Факторы реабилитационного риска в модели прогноза были разделены на немодифицируемые (ОЖ у кровных родственников 1-й линии родства), условно-модифицируемые (морфофункциональные состояния ребенка) и модифицируемые — особенности питания и образа жизни.

Несмотря на высокий коэффициент относительного риска в созданной модели фактора риска «ОЖ у кровных родственников 1-й линии родства», его прогностический вклад в эффективность реабилитации имел меньшее значение, чем другие факторы риска (ОШ = 0,059). Среди условно-модифицируемых факторов реабилитационного риска наибольшую прогностическую ценность имели: индекс массы тела (ОШ = 0,93), абдоминальное ожирение (ОШ = 1,23), силовая выносливость мышц спины (ОШ = 0,94), уровень систолического артериального давления (ОШ = 0,83) и самооценка самочувствия (ОШ = 0,87). Среди модифицируемых факторов риска наибольший вклад в эффективность реабилитации вносили такие факторы, как «частота употребления молока» (ОШ = 2,5), «частота посещения ближайшего универсального магазина»

(ОШ = 0,75) и «время занятий спортом в течение дня» (ОШ = 0,45). Установленные закономерности свидетельствовали о том, что дети, имеющие более тяжелые нарушения (высокие показатели индекса массы тела, процента жировой массы в составе тела и уровня систолического артериального давления) имели лучший прогноз эффективности 2-месячного курса реабилитации. Такие факторы, как абдоминальное ожирение, низкие показатели силы мышц спины и живота, сниженная исходная самооценка самочувствия отрицательно влияли на эффективность реабилитации.

Среди управляемых факторов, снижающих эффективность 2-месячного курса реабилитации установлены: повышенная частота употребления молока, недостаточное употребление чистой питьевой воды, отсутствие регулярного сна и недостаточное время занятий спортом в течение дня. Выявленную обратную зависимость эффективности реабилитации от фактора «ожирение у родственников 1-й линии родства» следует рассматривать не столько с позиции наследственной обусловленности ожирения, доказательств которой в последних мировых исследованиях и метаанализах не получено, сколько с позиции возможности влияния на иррациональные семейные стереотипы питания.

Множественность параметров с высокими шансами влияния на эффективность двухмесячной реабилитации затрудняли одномоментный учет их влияния, поэтому они были учтены в совокупной модели бинарного влияния неуспешности или успешности реабилитации. Этими обстоятельствами обоснована целесообразность применения многомерного математического моделирования с просчетом и оценкой кумулятивного влияния предполагаемых предикторов на эффективность реабилитации. Для построения модели использовался метод прямого пошагового исключения. Закономерности влияния факторов на прогноз исследуемого явления описывались с помощью регрессионного уравнения с

**Таблица 3. Операционные характеристики в модели прогноза эффективности 2-месячного курса реабилитационного лечения детей 7–14 лет с нутритивными нарушениями в условиях детской поликлиники**

**Table 3. Operational characteristics in the model for predicting the efficiency of a 2 months rehabilitation course in 7–14 y. o. children with nutrition disorders in a children's policlinic**

| Показатель  | Значение | Доверительный интервал |
|---|----------|------------------------|
| Чувствительность (%)                                    | 90,9     | 70,8–98,9              |
| Специфичность (%)                                       | 95,65    | 85,2–99,5              |
| Площадь под кривой AUC (area under ROC curve)           | 0,945    | 0,861–0,986            |
| Среднеквадратическая ошибка                             | 0,0363   | –                      |
| z-статистика  | 12,262   | –                      |
| Уровень значимости p (площадь = 0,5)                    | 0,001    | –                      |
| Индекс Юдена J  | 0,8656   | –                      |
| Ассоциативный критерий                                  | ≥ 0,443  | –                      |
| Отношения правдоподобия отрицательного результата (-LR) | 0,095    | 0,03–0,4               |
| Отношения правдоподобия положительного результата (+LR) | 20,9     | 5,4–81,6               |
| Положительное предсказательное значение                 | 95,6     | 84,8–98,8              |
| Отрицательное предсказательное значение                 | 91,0     | 72,9–97,4              |

**Таблица 2. Отношение шансов вероятности влияния факторов риска на успешность 2-месячного курса реабилитационного лечения детей 7–14 лет с нутритивными нарушениями**  
**Table 2. Odds ratio of the influence of risk factors on the efficiency of a 2 months rehabilitation course in 7–14 y. o. children with nutrition disorders**

| Переменная  | Отношение шансов | Доверительный интервал 95% |
|---|------------------|----------------------------|
| Особенности наследственности  |                  |                            |
| Ожирение у родственников 1-й линии родства                                    | 0,0599           | 0,0015 to 2,32             |
| Морфофункциональный статус ребенка  |                  |                            |
| Количество жировой массы в составе тела, (%)                                  | 0,3886           | 0,0204 to 7,39             |
| Индекс массы тела   | 0,9843           | 0,6050 to 1,60             |
| Абдоминальное ожирение  | 1,2337           | 0,9542 to 1,59             |
| Увеличение щитовидной железы 1 степени  | 0,3715           | 0,0149 to 9,27             |
| Силовая выносливость мышц передней брюшной стенки                             | 0,6168           | 0,1044 to 3,64             |
| Силовая выносливость мышц спины   | 0,9401           | 0,1912 to 4,62             |
| Уровень систолического АД   | 0,8326           | 0,1528 to 4,53             |
| Самооценка самочувствия   | 0,8751           | 0,2551 to 3,01             |
| Особенности питания и образа жизни  |                  |                            |
| Переедание (избыточный аппетит, большие порции, более 5 приемов пищи в сутки) | 0,3076           | 0,0720 to 1,31             |
| Частота употребления молока   | 2,5158           | 0,7934 to 7,97             |
| Частота употребление чистой питьевой воды                                     | 0,0608           | 0,0087 to 0,42             |
| Частота посещения ближайшего универсального магазина                          | 0,7548           | 0,3294 to 1,72             |
| Регулярность сна  | 0,2682           | 0,0210 to 3,42             |
| Время занятий спортом в течение дня   | 0,4587           | 0,0876 to 2,40             |

формированием статистической модели. Для всесторонней оценки возможностей созданной модели была проведена процедура ROC-анализа. Результаты этой процедуры, отражающие операционные характеристики в модели прогноза, включающей комплекс факторов, определяющих эффективность 2-месячного курса, реабилитации приведены в табл. 3, а ее графическое изображение представлено на рис. 1.

Созданная модель имела коэффициент конкордации 91,18% (прогностическая мощность модели), что позволяет предсказать эффективность лечения детей с ОЖ и ИзМТ в течение 2 месяцев реабилитации в 91% случаев.

Площадь под кривой ROC (AUC) составила 0,945, что выше экспертного уровня (0,5) и согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует «отличному» качеству модели. Индекс Юдена подчеркивает устойчивость модели. Значения чувствительности и специфичности на уровне 90,9 и 95,95 соответственно говорят о том, что в модели выбора специфичность выше, чем чувствительность. Справедливость вышесказанного подчеркивает частность отношения правдоподобия (+LR) и (-LR) (положительного к отрицательному результату эффективности), которое составило 220. Это же подтверждает показатель прогностической ценности модели: отношение положительной прогностической ценности (+PV) к отрицательной (-PV), которое составило 1,1 (более единицы).

По результатам прогноза успешности и неуспешности реабилитационных мероприятий у конкретного ребенка проводилась дальнейшая маршрутизация пациента. При положительном прогнозе дети направлялись на реабилитацию в поликлинику, при

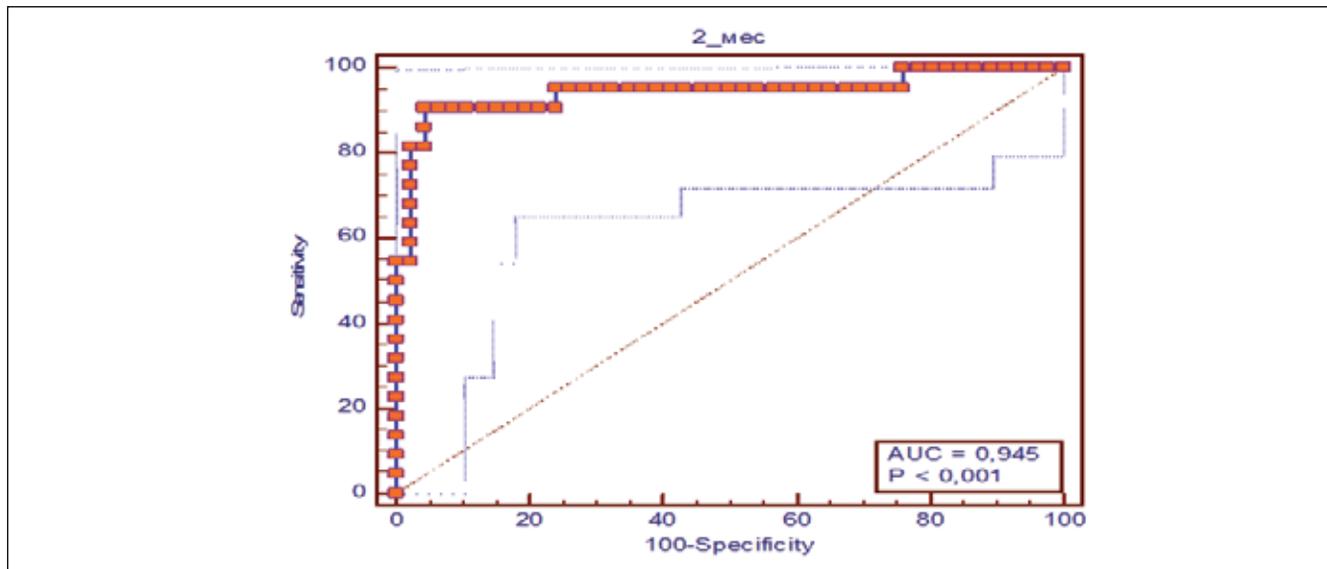
отрицательном прогнозе проводили анализ возможных причин предполагаемой отрицательной эффективности. Причинами отрицательного прогноза могут быть: вторичный (не алиментарный характер ожирения), что требует углубленной этиологической диагностики, у детей с высокими функциональными возможностями (силовая выносливость мышц) — недостаточность планируемой физической нагрузки в поликлинике, необходимость подбора индивидуальной диеты у детей с отсутствием факторов риска, оцениваемых в предложенной модели. Для практического использования оценки прогноза на основании факторов риска была создана компьютерная программа, которая внедрена в работу детской поликлиники.

### Выводы

1. У детей с конституционально-экзогенным ожирением выделены факторы реабилитационного риска, устранение и минимизация которых позволяют повысить эффективность реабилитационного лечения в поликлинике.

2. К факторам реабилитационного риска отнесены: ожирение у родственников 1-й линии родства, количество жировой массы в составе тела, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, увеличение щитовидной железы, силовая выносливость мышц, уровень систолического АД, самооценка самочувствия, переедание, частота употребления молока, питьевой воды, посещения магазинов, регулярность сна, время занятий спортом.

3. Прогноз эффективности реабилитации в поликлинике у детей с ожирением через 2 месяца предельно проводить на основании одномоментного учета 15 причинно-значимых факторов.



**Рисунок 1. Кривая ROC анализа, отражающая чувствительность и специфичность в модели прогноза комплекса факторов, определяющих эффективность реабилитации детей 7–14 лет с ожирением и избыточной массой тела в течение 2 месяцев реабилитации в поликлинике**  
**Figure 1. A ROC analysis curve reflecting the sensitivity and specificity of the model for the set of factors of a 2 months rehabilitation course in 7–14 y. o. children with obesity and excess body weight in a polyclinic**

4. Разработанная модель прогноза эффективности реабилитации обладает высокой специфичностью — 95,5%, чувствительностью — 90,9% и прогностической мощностью — 91 %.

5. Использование прогноза реабилитации детей в системе диспансеризации детей с ожирением позволяет управлять маршрутизацией пациентов с выбором наиболее оптимального места реабилитации, необходимости дополнительного обследования и др.

**Маскова Г.С.**

<https://orcid.org/0000-0002-8336-7750>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Информационный бюллетень № 355 [Электронный ресурс]. — Всемирная организация здравоохранения. — 2017. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>
2. Информационный бюллетень ВОЗ «Ожирение и избыточный вес» [Электронный ресурс]. — Всемирная организация здравоохранения. — 2016. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
3. Картелищев А.В. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики / А.В. Картелищев, А.Г. Румянцев, Н.С. Смирнова. — М.: Бином, 2013. — 280 с.
4. Даниел Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение: монография / Дэниэл Г. Бессен, Роберт Кушнер; пер. с англ. И.М. Балкарова, под общ. ред. Н.А. Мухина. — М.: БИНОМ, 2006. — 240 с.
5. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков: методические рекомендации. — М., 2015. — 187 с.
6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под общ. ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с.
7. Подростковое ожирение и связанное с ним поведение: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 гг.: итоги совместного межнационального исследования ВОЗ «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (НБС) / под ред. Jo Inchley, Dorothy Currie, Jo Jewell и др. — ВОЗ. — 2017. — 100 с.

8. Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Трефилов Р.Н. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13 (5). — С. 37–41.
9. Устюжанина М.А. Новая парадигма детского ожирения: роль в формировании сердечно-сосудистой патологии, подходы к профилактике и лечению с позиций доказательной медицины / М.А. Устюжанина., О.П. Ковтун, С.А. Царькова // Уральский медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 84–92.
10. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Распространенность артериальной гипертензии у детей школьного возраста с избыточной массой тела и ожирением // Профилактическая и клиническая медицина. — 2020. — Т. 75, № 2. — С. 64–69.
11. Кожевникова О.В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз / О.В. Кожевникова, И.Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. — 2015. — Т. 18, № 4. — С. 36–42.
12. Доклад комиссии по ликвидации детского ожирения [Электронный ресурс]. — Всемирная организация здравоохранения. — 2016. — Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bit-stream>
13. Маскова Г.С. Возрастные особенности ожирения у детей / Г.С. Маскова, Н.Л. Черная, Е.В. Шубина, С.В. Александрова // Практическая медицина. Педиатрия. — 2014. — Т. 85, № 9. — С. 126–130.
14. Маскова Г.С. Мониторинг реабилитационного потенциала в ходе диспансеризации детей с хронической патологией / Г.С. Маскова, Н.Л. Черная, О.К. Мамонова и др. // Практическая медицина. Педиатрия. — 2013. — Т. 72, № 6. — С. 113–118.
15. Степаненко Н.П. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий с помощью индивидуального интегрального показателя здоровья / Н.П. Степаненко, И.А. Лызин, А.Л. Юмашева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2019. — № 10. — С. 179–183.
16. Fleischman A. Creating an Integrated Care Model for Childhood Obesity: A Random-ized Pilot Study Utilizing Telehealth in a Community Primary Care Setting / A. Fleischman, Sh.E. Hourigan, H.N. Lyon // Clin Obes. — 2016. — Vol. 6 (6). — P. 380–388.
17. Приказ МЗ РФ «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» от 23.10.2019 № 878н [приказ вступает в силу с 1.01.2021].
18. Среда, окружающая ребенка: опросник для детей и родителей в 11/12 лет, ELSPAC. — М., Ярославль, 2003. — 54 с.
19. Александров А.А. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева // Системные гипертензии. — 2020. — Т. 17, № 2. — С. 7–35.

УДК 591.413

**Р.Т. ГАЙФУТДИНОВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) и возрастной гипогонадизм у мужчин

**Контактная информация:****Гайфутдинов Руستم Талгатович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.:** +7-917-263-90-07, **e-mail:** Gaifutdinov69@mail.ru

В обзоре обсуждается вклад возрастного мужского гипогонадизма в формирование церебральной микроангиопатии (болезни малых сосудов головного мозга) (ЦМА/БМС). Бытующее объяснение природы ЦМА ишемически-гипоксическим процессом, основу которого составляет гипо- или гиперперфузия белого вещества головного мозга, обусловленная комплексом различных причин, не объясняет этиопатогенеза ЦМА. В статье в качестве причины развития БМС рассматривается нарушение нейроглиоаскулярной связи, представленной сосудом, астроцитарной глией, нейроном. Основная роль в формировании ЦМА отводится эндотелиальной дисфункции, все варианты которой (вазомоторная, тромбофилическая, адгезивная, ангиогенная) прослеживаются при БМС. Обсуждается роль в патогенезе ЦМА нарушения основных функций артериальных сосудов — проводящей и демпфирующей, а также нарушения ликвородинамики. Приведены данные, свидетельствующие об участии тестостерона и его производных в формировании патологии церебральных сосудов. Делается акцент на то, что это участие может быть одним у мужчин с ранним физиологическим неосложненным ВГГ, когда в процесс включается гипоталамо-гипофизарная система, и иным при осложненном или позднем климаксе. При этом увеличение продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), содержания в периферической крови ФСГ и ЛГ рассматривается как реакция на возрастное снижение андрогенной функции, а присущая этому периоду жизни вегетативная дисфункция, метаболические и иные нарушения — как результат изменения функционирования всей гипоталамус-гипофиз-тестискулярной оси. При осложненном возрастном гипогонадизме возникающая эндокринная или соматическая патология включается в процесс формирования болезни малых сосудов. При позднем возрастном гипогонадизме андрогенная функция угасает, а гипоталамо-гипофизарная система начинает функционировать в другом режиме, нередко клинику и механизм формирования ЦМА определяют заболевания, присущие старческому возрасту. Неодинаковость патогенетических механизмов развития ЦМА в разные периоды ВГГ определяет необходимость дифференцированного подхода к разработке профилактических средств и методов терапии ЦМА у мужчин инволюционного периода. Изложенная информация может быть полезна для более глубокого понимания развития ЦМА у лиц с возрастным гипогонадизмом.

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия, возрастной мужской гипогонадизм, эндотелиальная дисфункция.

(Для цитирования: Гайфутдинов Р.Т. Церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов) и возрастной гипогонадизм у мужчин. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 176-181)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-176-181

**R.T. GAIFUTDINOV**

Kazan State Medical University, Kazan

## Cerebral microangiopathy (disease of small blood vessels) and age-related hypogonadism in men

**Contact details:****Gaifutdinov R.T.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-917-263-90-07, **e-mail:** Gaifutdinov69@mail.ru

The review discusses the contribution of age-related male hypogonadism to the formation of cerebral microangiopathy (disease of small brain vessels) (CMA/SVD). The current explanation of the nature of CMA by an ischemic-hypoxic process, which is based on hypo- or hyperperfusion of the white matter of brain due to a complex of various causes, does not explain the etiopathogenesis of CMA. The article considers a violation of the neuroglyovascular connection, represented by a vessel, astrocytic glia, and a neuron, as the cause of SVD development. The main role in the CMA formation is assigned to endothelial dysfunction, all variants of which (vasomotor, thrombophilic, adhesive, angiogenic) can be traced in SVD. The role of disorders of the main functions of arterial vessels — conducting and damping, as well as liquorodynamics disorders in the CMA pathogenesis is discussed. The data indicating the involvement of



testosterone and its derivatives in the formation of cerebral vascular pathology are presented. It is emphasized that this participation can be of one kind in men with early physiological uncomplicated hypogonadism, when the hypothalamic-pituitary system is involved in the process, and of another kind in complicated or late climax. At that, an increase in the production of gonadotropin — releasing hormone (GnRH), the content of FSH and LH in peripheral blood is considered as a reaction to an age-related decrease in androgen function, and the vegetative dysfunction, metabolic and other disorders inherent in this period of life — as a result of changes in the functioning of the entire hypothalamus-pituitary-testicular axis. In complicated age-related hypogonadism, the resulting endocrine or somatic pathology is included in the process of small vessel disease formation. In late hypogonadism, the androgen function fades, and the hypothalamic-pituitary system begins to function in a different mode. Often, the clinic and mechanism of CMA formation are determined by diseases inherent in old age. The differences in the pathogenetic mechanisms of CMA development at various periods of IgG determine the need for a differentiated approach to the preventive means and methods of CMA therapy in men of the involutional period. The presented information may be useful for better understanding of CMA development in individuals with age-related hypogonadism.

**Key words:** cerebral microangiopathy, age-related male hypogonadism, endothelial dysfunction.

(For citation: Gaifutdinov R.T. Cerebral microangiopathy (disease of small blood vessels) and age-related hypogonadism in men. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 176-181)

Хроническая цереброваскулярная патология впервые описана О. Binswanger и А. Alzheimer в 1894 г. Нейропсихолог В.М. Коган и невролог Г.А. Максудов в 1958 г. предложили для обозначения постепенно прогрессирующих диффузных изменений мозговой ткани при медленно нарастающем ухудшении кровоснабжения (дисциркуляции) термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП). В практику отечественных врачей этот термин вошел в 1971 г. после публикации классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН; были обозначены диагностические критерии и стадии ДЭП. Расширение знаний о медленно прогрессирующих нарушениях кровоснабжения головного мозга (ГМ), внедрение в практику нейровизуализации, ультразвуковых методов исследования, развитие генетики и др. заставили искать новые термины для обозначения хронической цереброваскулярной патологии. К этому обязывало и то, что термин ДЭП не используется за рубежом и не входит в международную классификацию сосудистых заболеваний ГМ. В МКБ-10 был предложен термин «хроническая ишемия головного мозга». В МКБ-11, опубликованном на сайте ВОЗ, обсуждается термин «цереброваскулярная болезнь без острых церебральных симптомов». Л.А. Калашникова и соавт., 2018 [1], резюмируя результаты клинико-морфологического и клинико-нейровизуализационного исследований при ДЭП, приходят к выводу, что основной ее причиной являются выраженные структурные изменения мелких сосудов и микроциркуляторного русла ГМ, термин же «дисциркуляторная...» отражает преимущественно функциональные изменения сосудистой системы, что дает основание для замены термина ДЭП на термин «церебральная микроангиоэнцефалопатия» (ЦМА). Используемый за рубежом термин «болезнь мелких церебральных сосудов» соответствует термину, предлагаемому Л.А. Калашниковой с соавт. Для унификации отечественной и зарубежной терминологии авторы предлагают после термина «церебральная микроангиоэнцефалопатия» в скобках указывать «болезнь мелких сосудов».

До настоящего времени муссируется гипоксическо-ишемическая природа ЦМА, основу которой составляет гипер- или гипоперфузия белого вещества головного мозга, обусловленная комплексом различных причин — атеросклерозом перфорирующих артерий, артериальной гипертензией, системной

артериальной гипотензией [1, 2]. Согласно другой точке зрения, атеросклероз и артериальная гипертензия не формируют ЦМА, а являются завершающей стадией болезни малых сосудов [3]. Вопрос о первопричине снижения церебрального кровотока остается открытым. Высказывается предположение, что ею является нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и эндотелиальная дисфункция [2]. Причем первое может быть связано с нарушением нейроглиоваскулярной связи, определяющей необходимый уровень кровоснабжения при любом изменении деятельности нервной системы. Нейроглиоваскулярная связь представлена так называемой нейроглиоваскулярной единицей, описанной P.G. Haydon (2001), включающей сосуд, астроцитарную глию и нейрон. Эта структура обеспечивает скоординированное взаимодействие клеток и сигнальных событий, основу которых составляет нейронная активация с интегрированным вкладом астроцитов и эндотелиальных клеток [4, 5]. Нарушение функционирования нейроглиоваскулярных единиц влечет за собой увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящее к экстравазации компонентов плазмы в стенку сосудов и в периваскулярное пространство, развитию воспаления, потере ауторегуляции, повреждению гладких мышц и в конечном счете к окклюзии просвета сосуда, как завершающей стадии заболевания [6].

В механизмах формирования болезни малых сосудов присутствуют все варианты эндотелиальной дисфункции — формы: вазомоторная, тромбофилическая, адгезивная, ангиогенная [7]. При вазомоторной форме нарушается соотношение между медиаторами сокращения и расслабления сосудов, что приводит к повышению сосудистого тонуса и играет роль в возникновении системного повышения АД и локального ангиоспазма. Морфологическим проявлением вазомоторной дисфункции эндотелия является гипертофия гладкомышечных клеток, утолщение медиального слоя, нарушение эластических и кинетических (сокращения / расслабления стенок сосуда) свойств сосуда. Структурные изменения сосудистой стенки влекут за собой возрастание жесткости (артериальной ригидности) сосудов, а как следствие этого — изменение их проводящей и демпфирующей функций. Артериальную ригидность связывают с перестройкой средней оболочки сосуда — меди [8] и рассматривают как признак старения. В обзоре Э.Н. Оттевой



с соавт., 2012 г. [9], подчеркиваются изменения всех слоев жестких сосудов, включая экстрацеллюлярный матрикс. Авторы описывают ненормальные, неправильно выстроенные эндотелиоциты интимы, увеличенное содержание коллагена, измененные молекулы эластина, инфильтрацию стенок гладкими миоцитами, макрофагами, мононуклеарами, повышенное содержание металлопротеиназ и др. Обсуждая вопросы патогенеза жесткости сосудов, авторы отмечают, что ремодулирование пострадавших сосудов с исходом в ригидность включает несколько каскадов. Наиболее значимые из них — воспалительный, протеазный, оксидативный сдвиги [10]. Особое значение в этом процессе придаетс я металлопротеиназам и NO.

Тромбофилическая эндотелиальная дисфункция обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, продуцируемых эндотелием. Адгезивная — нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, которое провоцируется различными воздействиями и осуществляется за счет P- и E-селектинов и экспрессии молекул адгезии, представленных на поверхности эндотелиоцитов. Ангиогенная связана с нарушением неoангиогенеза. Неoангиогенез включает ряд стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграцию эндотелиальных клеток, пролиферацию и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов.

Этиопатогенетическую основу поражения сосудов крупного и мелкого калибров составляет дисбаланс синтезируемых, экспрессируемых и секретируемых эндотелием веществ, изменение структурной организации сосудистой стенки. Эти же факторы выступают в качестве инициаторов и модуляторов многих патологических процессов [7, 11, 12]. С большой долей вероятности можно принять, что одним из пусковых факторов эндотелиальной дисфункции, а затем и структурных повреждений сосудов является нарушение проводящей и демпфирующей функций артериальной системы. Проводящая функция осуществляет доставку крови тканям и органам, что зависит от ширины просвета сосуда и сопротивления потоку крови, оказываемому сосудистой стенкой; демпфирующая направлена на демпфирование остилляций (эффект Виндкессела), обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка и превращением пульсирующего артериального потока в стабильный на уровне капилляров [13].

Проводящую функцию в основном обеспечивают сосуды мышечного типа (малого калибра — мезентериальные артерии, почечная артерия, др.) и смешанные или мышечно-эластические (сосуды среднего калибра — сонная и подключичная артерии, др.); проводящую и демпфирующую — сосуды эластического типа (аорта и легочная артерия) [14, 15]. Во время сердечных циклов, состоящих из систолической и диастолической фаз, меняющееся давление тока крови на стенку аорты инициирует возникновение прямых пульсовых волн. Прямые пульсовые волны, проходя через сосудистые сегменты, генерируют возникновение отраженных пульсовых волн, возникающих в местах бифуркаций крупных сосудов, мелких артериях и артериолах. Распространяясь ретроградно они, достигая аорты, способствуют поддержанию артериального давления в аорте во время диастолы, благодаря чему сохраняется адекватный капиллярный кровоток. Условием для этого является возвращение от-

раженных пульсовых волн в аорту в фазу диастолы. При повышении жесткости сосудов скорость отраженных пульсовых волн возрастает, и они возвращаются к устью аорты в период систолы, наслаиваясь на прямую пульсовую волну и вызывают тем самым повышение систолического артериального давления в аорте и снижение диастолического [14]. Это усиливает прямую пульсовую волну, создает эффект удара на сосудистую стенку, от чего, прежде всего, страдает функция эндотелия. Наиболее чувствительны к воздействию эндотелиоциты в области бифуркации магистральных сосудов.

Существует мнение, что дисфункция эндотелия предшествует морфологическим изменениям сосудистой стенки [16], оказывая влияние на функции артериальной системы. В нормальных физиологических условиях секреция эндотелием и высвобождение сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов поддерживается на определенном уровне, преобладает вазодилатация, а также синтез ингибиторов агрегации, коагуляции, активаторов фибринолиза и антиадгезивных субстанций [17]. При генерализованной дисфункции эндотелия этот баланс претерпевает изменения, что сопровождается расстройством регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, снижением синтеза антикоагулянтов, антиагрегантов, активаторов фибринолиза и повышением продукции эндотелиальным слоем тромбогенных факторов [18]. При ДЭП/ЦМА имеет место последовательность развития патоморфологических изменений головного мозга — вначале поражается сосудистая стенка и прежде всего эндотелий, затем повреждение распространяется на периваскулярное пространство и далее на вещество головного мозга [19]. Наибольшему повреждению при болезни малых сосудов подвержено белое вещество головного мозга. Преимущественность его повреждения в перивентрикулярном и глубинных отделах объясняется особым характером кровоснабжения этих областей головного мозга, осуществляемым сосудами терминального типа, не имеющими коллатералей. Каков удельный вес в формировании болезни малых сосудов нарушения функции сосудов и дисфункции эндотелия, и в какой последовательности они включаются в патологический процесс — требует уточнения.

Основным маркером EVA (Early Vascular Ageing — «синдром раннего сосудистого старения») является артериальная жесткость (артериальная ригидность) [20], приводящая к поражению органов-мишеней. Жесткость артерий определяется как способность артериальной стенки к сопротивлению и к растяжению под воздействием потока крови [21]. Именно ей придается большое значение в возникновении сосудистых заболеваний головного мозга, в их числе болезни малых сосудов, а также патологии сердечно-сосудистой системы [22].

Б.М. Ахметдзянов [23], проведя глубокое обследование пациентов с ЦМА с использованием современных нейровизуализационных методов, обнаруживает, что деменция у данного контингента обследованных ассоциируется с повышением индекса артериальной пульсации и интракраниального комплаенса; увеличением площади сильвиева водопровода, повышением в нем ударного объема ликвора. При выраженных и грубых нарушениях ходьбы наблюдается снижение кровотока в прямом и верхнем сагиттальном синусах. На основании полученных данных автор делает заключение о том, что среди причин, приводящих к когнитивным и



двигательным нарушениям у больных с ДЭП, кроме структурных изменений малых церебральных сосудов необходимо рассматривать и другие причины, в частности нарушения кровяной и ликвородинамики с соответствующим влиянием их на стенку сосуда и на эндотелий желудочков мозга. Участие эндотелия в генезе ГИБВ было отмечено еще Т.С. Гулевской в 1994 г. [24]. При сосудистой патологии головного мозга ею были получены свидетельства высокой проницаемости эндотелия с отеком субэпендимального белого вещества и формированием спонгиоза и кривлюра, которые сочетались с облитерацией перивентрикулярных вен и не затрагивали артериального колена. Позже аналогичные данные были опубликованы и зарубежными исследователями, а облитерация перивентрикулярных вен была обозначена как особый тип ЦМА — венозный коллапс. Характерным невровизуализационным признаком ЦМА является наличие лейкоареоза (по новой терминологии — гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ)). Высказано предположение, что генез формирования ГИБВ перивентрикулярного пространства, особенно на начальных стадиях, в значительной степени связан с нарушением ликвородинамики и с вторичным нарушением функционирования эндотелия желудочков и сосудистого русла. При локализации очагов ГИБВ в глубоких отделах вещества головного мозга и в далеко зашедших стадиях ГИБВ — с эндотелиальной дисфункцией, ассоциированной с нарушением кровотока и повышением жесткости артериальных сосудов. Именно они приводят к нарушению дренажной функции сосудистой стенки и нарушению проницаемости ГЭБ [25].

Доказательство значимости роли в механизме развития ЦМА нарушения артериального, венозного кровотока и ликворотока открывает новое направление в уточнении причин данной патологии и способов коррекции возможных нарушений, вызванных этими причинами.

ДЭП (ЦМА) с момента ее описания относят к делу пожилых, приравнивая ее к проявлениям старения. С этим, безусловно, можно согласиться, но вместе с тем возникает вопрос, что в этом неизбежном процессе может вызвать или спровоцировать прогрессирующее поражение сосудов и почему в процесс вовлекаются именно мелкие сосуды мозга? Изучение факторов риска цереброваскулярных заболеваний среди лиц 40–59-летнего возраста [26] — периода жизни, сопряженного с возрастным гипогонадизмом, показало сравнительно высокую частоту метаболического синдрома (МС) (21,5%) у мужчин данного возраста. МС включает четыре взаимосвязанных фактора риска — артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе. Все они ассоциированы с ригидностью (жесткостью) артериальной стенки и скоростью распространения пульсовой волны. Эти данные делают обоснованным интерес к изучению возрастного гипогонадизма как одной из причин, запускающих развитие болезни малых сосудов, а также к возможности использования полученных данных для предупреждения развития и прогрессирования патологии сосудов.

Тестостерон — основной мужской половой гормон. Его секреция при воздействии ЛГ гипофиза осуществляется клетками Лейдига, расположенными в промежуточной ткани яичек. Небольшое количество андрогенов секретируются корой над-

почечника. К надпочечниковым андрогенам относятся дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион. Возможен также биосинтез стероидов в головном мозге [27], где он осуществляется геномным и негеномным путем из холестерина и андрогенов, проникших в нервную систему с кровотоком [28]. Свою функцию андрогены реализуют через взаимодействие с мембранными адrenoрецепторами (АР) (негеномный эффект) клеток / тканей; с внутриклеточным рецепторным белком (цитозольный АР) или с ядерным рецептором андрогенов (геномный эффект). Негеномный эффект андрогенов ассоциирован с метаболизмом клеток, геномный выступает в качестве дерепрессора генетической информации [29, 30]. АР присутствуют во всех органах и тканях, включая и головной мозг, сосредотачиваясь преимущественно в структурах, ответственных за познавательную и психоэмоциональную деятельность (префронтальная кора, гиппокамп, миндалина). Действие тестостерона и его метаболитов на центральную нервную систему осуществляется через модуляцию возбуждения нейронов посредством влияния на высвобождение нейромедиаторов или на взаимодействие рецепторов [31, 32]. При этом они могут или увеличивать плотность участков захвата нейротрансммитера, или при трансформации тестостерона в эстрадиол включать геномные механизмы. На сосуды головного мозга андрогены оказывают самое разнообразное действие: способствуют ангиогенезу [30], оказывают тоническое влияние. Сосудорасширяющее действие тестостерона реализуется через продукт его преобразования — эстраген при его контакте с  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогенными рецепторами ( $\alpha$ ER и  $\beta$ ER), экспрессируемыми эпителиальными и гладкомышечными клетками церебральных сосудов. Данный эффект тестостерона является АР независимым и опосредуется кальций активированными калиевыми каналами. Сосудосуживающее действие андрогенов реализуется за счет уменьшения EDHF (эндотелиального фактора гиперполяризации) и увеличения тромбосана A2 [33, 34]. Тестостерон и его производные являются непосредственными участниками цереброваскулярного воспаления и окислительного стресса [35], что определяет их значимость в патогенезе нарушений функционирования сосудистой сети и нарушения проницаемости ГЭБ, а также объясняет связь гонадотропной функции / дисфункции с развитием атеросклероза. Направленность влияния андрогенов на воспаление зависит от типа андрогена и состояния организма. При физиологическом состоянии дигидротестостерон (ДГТ) проявляет провоспалительный эффект, вступая в контакт с АР и стимулируя воспаление через повышение в церебральных сосудах, а также в предшествующих гладкомышечных клетках сосудов уровня циклооксигеназы (COX-2) и индуцибельной синтазы оксида азота [36]. Экспериментально показано, что при эндотоксин-индуцированном или вызванном гипоксией или цитокинами воспалении ДГТ проявляет противовоспалительный эффект, снижая в мозговых артериях, а также в первичных гладкомышечных клетках сосудов и эндотелии сосудов мозга уровни гипоксией индуцированного фактора-1 альфаи COX-2. Тестостерон, в отличие от ДГТ, при эндотоксин-индуцированном воспалении проявляет провоспалительный эффект. Высказывается предположение, что эти противоречивые эффекты Т и ДГТ связаны с разными в физиологических услови-



ях и при патологическом воздействии механизмами реализации действия ДГТ. Противовоспалительный эффект в этом случае реализуется продуктами преобразования ДГТ с включением негеномных механизмов [37].

Дефицит андрогенов в пожилом возрасте понижает дилатационные возможности сосудов, способствует их констрикции, что влечет за собой структурные изменения стенок сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции, повышает активность свертывающей системы, риск сердечно-сосудистого заболевания, тормозит фибринолизис, способствует развитию остеопороза у пожилых мужчин. Возрастное снижение уровня тестостерона является фоном для возникновения кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома и др. Дефицит тестостерона повышает риск заболеваемости инсультом, демонстрирует более низкие возможности восстановления функций после перенесенной сосудистой катастрофы. Выявлено отчетливое воздействие андрогенов на липидный статус с развитием ожирения. Установлено, что с возрастом изменяется андроген-зависимая регуляция ангиогенеза, что находит объяснение в нарушении транслокации AP в ядро у пожилых мужчин. Обнаружена корреляция низкого уровня тестостерона с повышением у мужчин показателей жесткости артерий. На основании чего делается заключение, что механизм патологии сосудов у мужчин климактерического возраста суммируется из непосредственного влияния тестостерона на биологию сосудистой стенки и результатов изменения жесткости сосудов. Обнаружена также ассоциация мужского гипогонадизма с повышением скорости пульсовой волны [18, 26, 38, 40]. С. J. Malkin с соавт. [39], рассматривая атеросклероз, как результат повреждения эндотелия с вторичным развитием воспалительного ответа, показывают, что заместительная терапия тестостероном пациентов с дефицитом тестостерона и с ИБС может снизить циркулирующие уровни медиаторов воспаления, включая интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также общий холестерин.

Снижение уровня тестостерона у мужчин — основное патогенетическое звено возрастного гипогонадизма. В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, США), включившем 1156 мужчин в возрасте 40–70 лет, установлено снижение уровня общего тестостерона на 0,8%, а свободного тестостерона и связанного с альбумином — на 2% в год. При этом уровень глобулина, связывающего половой стероид (ГСПГ), повышается на 1,6% в год, что приводит к относительному увеличению уровня связанных форм тестостерона и затрудняет диагностику гипогонадизма. Несмотря на очевидное влияние низкого уровня андрогенов на формирование сосудистой патологии у пожилых лиц, их роль в процессе сосудистого старения в полной мере не определена. Это связано с целым рядом причин. Прежде всего с тем, что у ряда пожилых мужчин с клиническими проявлениями ВГГ концентрация тестостерона в сыворотке крови остается в пределах широкого нормального диапазона молодых мужчин [40]. ВГГ может развиваться на фоне сопутствующих заболеваний, или сам ВГГ осложняется соматопатологией, примером чему является часто регистрируемый у мужчин климактерического периода МС. Помимо этого, ВГГ сопряжен не только

с нарушением функции гонад, но и затрагивает всю гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось; ВГГ имеет патогенетические различия на ранних и поздних этапах своего развития.

ВГГ классифицируется на первичный возрастной (яички), вторичный (гипоталамус и гипофиз), смешанный (гипоталамус-гипофиз-яички). Выделяется также ранний (в возрасте 45 лет) и поздний (после 60 лет), физиологический и патологический климакс [41, 42]. Первичный возрастной, или гипергонадотропный гипогонадизм (ВГГ), связан с нарушением функции клеток Лейдига. При этом недостаточная секреция половых гормонов тестикулами (низкий уровень тестостерона и сперматогенеза) приводит к повышению уровня тропных гормонов гипофиза по механизму отрицательной обратной связи. Диагноз первичного возрастного гипогонадизма, связанный с дисфункцией яичек или недостаточностью их функции, выставляется при низком уровне тестостерона и повышенным ЛГ. Вторичный возрастной (центральный по R. Pivonello), или гипогонадотропный гипогонадизм, следует вслед за первичным ВГГ и связан с истощением функции гипоталамуса или гипофиза [41, 43]. Ряд мужчин с ВГГ обнаруживают признаки как первичного, так и вторичного гипогонадизма [41]. При этом первичный гипогонадизм проявляется уменьшением клеток Лейдига, снижением их чувствительности к гонадотропинам, уменьшением скорости кровотока в яичках; гипоталамо-гипофизарным истощением. Гипоталамо-гипофизарное истощение связано с уменьшением амплитуды и частоты выбросов ЛГ, хаотичностью его секреции, что объясняется нарушением с возрастом функционирования гипоталамического генератора импульсов ГНРГ. Вторичный — снижением выработки гонадотропных гормонов гипофизом с нарушением отрицательной обратной связи между ними и андрогенами, повышением концентрации глобулина, связывающего тестостерон, и соответственно — повышением уровня связанного тестостерона и снижением свободного.

Как следует из вышеизложенного, функция половых гормонов многогранна, нарушение функции гонад вносит весомый вклад в развитие патологии церебральных сосудов. Не исключено, что именно дефицит гонадотропных гормонов у мужчин при ВГГ является одним из узловых патогенетических механизмов инициации и формирования болезни малых сосудов. В то же время дефицит андрогенов — лишь одно из звеньев сложного механизма формирования сосудистой патологии у мужчин с ВГГ. В формирование сосудистой патологии головного мозга при ВГГ включается вся гипоталамо-гипофизарно-тестикулярная ось, а также множество дополнительных внутренних и внешних факторов. В связи с чем изучение инволюционного периода жизни организма включает не только исследование гонадотропной функции, но и глубокий анализ функционирования задействованных в данном процессе систем, отклонений, которые приводят к развитию клинических проявлений ВГГ. Механизм развития возрастного климакса у мужчин, неотягощенных и отягощенных каким-либо заболеванием, имеет существенные различия. У большого количества мужчин физиологический климакс осложняется эндокринной и соматической патологией, которая включается в процесс развития болезни малых сосудов и на каком-то этапе заболевания может стать ведущей, приводящей к необратимым последствиям. Вероятность такого исхода инволюционного пе-

риода обязывает для предотвращения осложнений к глубокому изучению изменений, происходящих в этот период жизни. Они будут одними при раннем климаксе, основу патогенеза которого составляет дефицит свободного тестостерона и компенсаторная активация гипоталамо-гипофизарной системы с дисфункцией вегетативной нервной системы, приводящей к нарушению проводящей и демпфирующей функций сосудов, и другой — при позднем гипогонадизме.

### Гайфутдинов Р.Т.

<https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2018. — Т. 118, № 2. — С. 90–99.
2. Marek M., Horyniecki M., Frączek M. et al. Leukoaraiosis — new concepts and modern imaging // Pol J Radiol. — 2018. — Vol. 83. — P. 76–81.
3. Shibuya M., Leite C., Lucato L. Neuroimaging in cerebral small vessel disease: Update and new concepts // Dement Neuropsychol. — 2017. — Vol. 11 (4). — P. 336–342. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-040002
4. Iadecola C., Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature // Nat Neurosci. — 2007. — Vol. 10. — P. 1369–1376. DOI: 10.1038/nn2003
5. Chen B.R., Kozberg M.G., Bouchard M.B. et al. Critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain // J Am Heart Assoc. — 2014. — Vol. 3. — P. 787. DOI: 10.1161/JAHA.114.000787
6. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging // Lancet Neurol. — 2013. — Vol. 12. — P. 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96, № 4. — С. 856–865. DOI: 10.17750/KMJ2015-659
8. Vlachopoulos C., Alexopoulos N., Stefanadis C. Aortic stiffness: Prime time for integration into clinical practice? // Hellenic J Cardiol. — 2010. — Vol. 51. — P. 385–390.
9. Оттева Э.Н., Клиникова Е.В., Горбузова О.Г. и др. Артериальная ригидность — маркер развития сосудисто-сердечных заболеваний // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 1. — С. 5–12.
10. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T. et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature // Nat Rev Cardiol. — 2018. — Vol. 15 (9). — P. 555–565. DOI: 10.1038/s41569-018-0030-z
11. Афанасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium». — 2016. — Vol. 1 (11). — P. 102–104.
12. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачнова О.А. и др. Эндотелиальная функция в норме и патологии // Медицинский совет. — 2019. — Т. 6. — С. 154–159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>
13. Гераскина, Л.А., Фоякин А.В. Магомедова А.Р. Артериальная ригидность и церебральные нарушения при артериальной гипертензии и атеросклерозе // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 2. — С. 175–181.
14. Данилюк Л.В., Погодин А.В., Рычкова Л.В. Жесткость артериальных сосудов: основные детерминанты, методы оценки и связь с ожирением у детей (обзор литературы) // Acta biomedical scientifica. — 2017. — Vol. 2 (5). — P. 107–110. DOI: 10.12737/article\_59e85cdc033e93.89915718
15. Leloup A.J.A., Hove C.E.V., Heykers A. Elastic and Muscular Arteries Differ in Structure, Basal NO Production and Voltage-Gated Ca<sup>2+</sup>-Channels // Front Physiol. — 2015. — Vol. 6. — P. 375. DOI: 10.3389/fphys.2015.00375
16. Thalhammer C., Balzuweit B., Busyahn A. et al. Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. — 1999. — Vol. 19 (5). — P. 1173–1179.
17. Kwaifa I.K., Bahari H., Yoke Keong Yong Y.K.K. et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // Biomolecules. — 2020. — Vol. 10. — P. 291. DOI: 10.3390/biom10020291
18. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция как связующее звено климатического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 5. — С. 32–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-32-32-40
19. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые мехи налить молодое вино? // Журнал неврологии и психиатрии. — 2018. — Т. 6, № 2. — С. 13–26.
20. Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions // Clin. Invest. — 2011. — Т. 1 (11). — P. 1523–1531.
21. Смирнов В.М. Физиология человека. — М.: Медицина, 2002. — 608 с.
22. Nilsson P.M. Arterial Stiffness, the Metabolic Syndrome, and the Brain // American Journal of Hypertension. — 2018. — Vol. 31 (1). — P. 24–26. DOI: 10.1093/ajh/hpx152
23. Ахметзянов Б.М. Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии: авторефер. дисс... канд. мед. наук. — М., 2019. — 29 с.
24. Гулевская Т.С. Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения: авторефер. дисс... докт. мед. наук. — М., 1994.
25. Iliff J.J., Wang M., Zeppenfeld D.M. et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain // J Neurosci. — 2013. — Vol. 33. — P. 18190–18199.
26. Гнедовская Е.В., М.А. Кравченко М.А., М.Е. Прокопович М.Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет // Анналы неврологии. — 2016. — Т. 10, № 4. — С. 11–19.
27. Mellon S. H., Griffin L. D., Compagnone N. A. Biosynthesis and action of neurosteroids // Brain Res. — 2001. — Vol. 37. — P. 3–12. DOI: 10.1016/S0165-0173(01)00109-6
28. Celec P., Ostatníková D., JúliusHodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions // Front Neurosci. — 2015. — Vol. 9. — P. 12. DOI: 10.3389/fnins.2015.00012
29. Davey R.A., Glossman M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside // Clin Biochem. — 2016. — Vol. 37 (1). — P. 3–15. DOI: 4810760
30. Abi-Ghanem, Robison L.S., Zuloaga K.L. et al. Androgens effects on cerebrovascular function in health and disease // Biology of Sex Differences. — 2020. — Vol. 11. — P. 35. DOI: 10.1186/s13293-020-00309-4
31. Robichaud M., Debonnel G. Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats // J Neuroendocrinol. — 2005. — Vol. 17. — P. 179–185. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.0192/x PMID:15796770
32. Kranz G.S., Wadsak W., Kaufmann U. et al. High-dose testosterone treatment increases serotonin transporter binding in transgender people // Biol Psychiatry. — 2015. — Vol. 78. — P. 525–533.
33. Tep-areenan P., Kendall D.A., Randall M.D. Testosterone-induced vasorelaxation in the rat mesenteric arterial bed is mediated predominantly via potassium channels // Br J Pharmacol. — 2002. — Vol. 135 (3). — P. 735–740.
34. Krause D.N., Duckles S.P., Pelligrino D.P. The influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function // J Appl Physiol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1252–1261.
35. Chrissobolis S., Miller A.A., Drummond G.R. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease // Front Biosci (Landmark Ed). — 2011. — Vol. 16. — P. 1733–1745.
36. Gonzales R.J., Duckles S.P., Krause D.N. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NF kappa B, modulating contractile function // J Cereb Blood Flow Metab. — 2009. — Vol. 29 (2). — P. 244–253.
37. Zuloaga K.L., O'Connor D.T., Handa R.J. et al. Estrogen receptor beta dependent attenuation of cytokine-induced cyclooxygenase-2 by androgens in human brain vascular smooth muscle cells and rat mesenteric arteries // Steroids. — 2012. — Vol. 77 (8–9). — P. 835–844.
38. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: 2 изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2020. — 336 с.
39. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men // J Clin Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3313–3318. DOI: 10.1210/jc.2003-031069
40. Matsumoto A.M. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging man // Reverend Urol. — 2003. — Vol. 5 (1). — P. 3–10.
41. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6 (4). — С. 532–538.
42. McBride J.A., Carson C.C.III, Coward R.M. Testosterone deficiency in the aging male // Ther Adv Urol. — 2016. — Vol. 8 (1). — P. 47–60. DOI: 10.1177/1756287215612961
43. Pivonello R., Menafra D., Riccio E. et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism // Front Endocrinol (Lausanne). — 2019. — Vol. 10. — P. 345. DOI: 10.3389/fendo.2019.00345

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 356.331

Доктор медицинских наук, профессор Л.А. Козлов

## История одной фотографии или три встречи с академиком И.П. Павловым

MD, Professor L.A. Kozlov

## History of one photo, or three meetings with Academician I.P. Pavlov

В сентябре 1951 г., придя на кафедру акушерства и гинекологии, записался в студенческий кружок. По поручению профессора П.В. Маненкова подготовил и на заседании СНК сделал доклад «Родовые боли и борьба с ними в свете учения И.П. Павлова». Текст доклада, изложенного на 16-ти машинописных страницах, храню как реликвию, вместе с «Трудами» конференции (рис. 1).

Возникли воспоминания. И.П. Павлов покинул сей мир в 1936 г., когда автору этих строк было 6 лет, и личного влияния академика я не испытал. Тем не менее на определенных этапах своего мироощущения мне трижды пришлось встретиться с великим физиологом. Что это? Мистика? Возможно. Не зря же на надгробии И.П. Павлова помещено обращение академика к молодежи с пожеланием последовательности, скромности и страстности в научных изысканиях. Есть НЕЧТО, исходящее из его образа и оказывающее влияние на окружающий мир, пополняя ноосферу Вернадского. Дух, аура или какая-то другая форма энергии независимо

от желания вливается в процесс жизни, развития и становления индивидуума. По окончании 10-го класса мне вместе с аттестатом зрелости подарили книгу И.П. Павлова — 4-й том «Полного собрания трудов». Открыл, откровенно говоря, ничего не понял, закрыл. **Так состоялась первая встреча с академиком И.П. Павловым.**

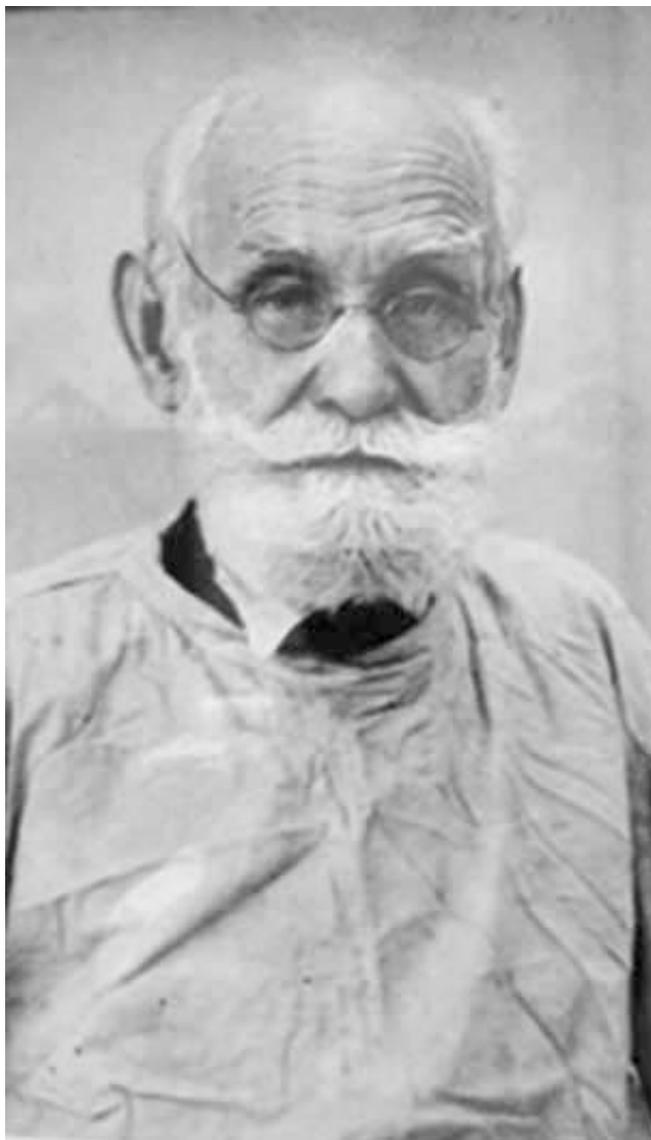
Заведующий кафедрой, профессор П.В. Маненков оценил мое усердие и прикрепил к ассистенту Софье Габдулловне Хайруллиной (Сафиной), которая проводила клиническую оценку психофизиологического обезболивания родов. В итоге ею был подготовлен доклад «Опыт обезболивания родов психофизиологическим методом». Мне поручили определять типы нервной деятельности у беременных женщин. Метод определения был не сложен, но требовал некоторого времени и терпения. Нужно было задавать вопросы по заранее подготовленному списку и фиксировать время, через которое пациентка давала ответ. Результат оценивался по специальным таблицам, и определялся тип нервной деятельности. Считалось, что он должен влиять на эффект обезболивания. Итоги были доложены на заседании СНК. Кроме этого, сделан доклад «Определение типов нервной деятельности в акушерстве и гинекологии» на III Межобластной (XXVI) студенческой научной конференции, отмеченный грамотой дирекции института. В итоге хорошо узнал типы нервной системы. А самое главное — приобрел опыт беседы с беременными женщинами. **Так состоялась вторая встреча с академиком И.П. Павловым.**

После окончания института отработал три года врачом и 1 октября 1957 г. поступил в аспирантуру на кафедру акушерства и гинекологии к профессору П.В. Маненкову. Иногда Павел Васильевич приглашал нас, молодых сотрудников, к себе домой для бесед, связанных с ходом выполнения диссертаций. В первое же посещение я обратил внимание на фотографию, висевшую над рабочим столом профессора. На ней — И.П. Павлов с аккуратной бородой, лихими усами и в измятом санитарного типа халате (рис. 2).

Профессор П.В. Маненков был одним из учеников профессора В.С. Груздев, а я бы не удивился, если бы это был его портрет. Но причем здесь И.П. Павлов? Спросить постеснялся, но интерес сохранялся



**Рисунок 1. Начало рукописи доклада и титульный лист «Трудов»**  
**Figure 1. The beginning of the manuscript and the title of the «Collection of works»**



**Рисунок 2. И.П. Павлов**  
**Figure 2. I.P. Pavlov**

все годы работы, и я его проявлял каждый раз, бывая в гостях у Павла Васильевича и рассматривая фотографию. Видя это, однажды он сказал, что академик изображен сразу после очередного удачного эксперимента, поэтому одет в стерильный операционный халат. И в дополнение к сказанному показал еще одну фотографию, где И.П. Павлов оперирует в присутствии своих сотрудников (рис. 3).

Профессор П.В. Маненков был одним из учеников профессора В.С. Груздев, а и я бы не удивился, если бы это был его портрет. Но причем здесь И.П. Павлов? Спросить постеснялся, но интерес сохранялся все годы работы, и я его проявлял каждый раз, бывая в гостях у Павла Васильевича и рассматривая фотографию. Видя это, однажды он сказал, что академик изображен сразу после очередного удачного эксперимента, поэтому одет в стерильный операционный халат. И в дополнение к сказанному показал еще одну фотографию, где И.П. Павлов оперирует в присутствии своих сотрудников (рис. 3).

На этой фотографии я обнаружил Павла Васильевича Маненкова. Он стоит слева с краю. В фотоапарат попала только его голова. Вытянув шею, он внимательно, с большим интересом наблюдает за



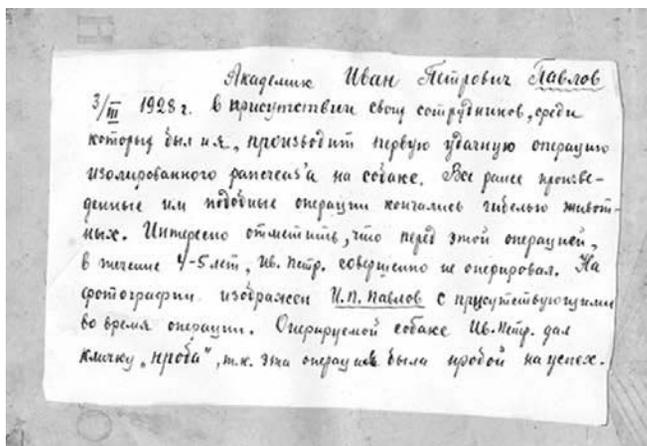
**Рисунок 3. 1928 г. Академик И.П. Павлов проводит операцию**  
**Figure 3. 1928. Academician I.P. Pavlov operates**

ходом операции. Видя мой немой вопрос, он сказал: — Да, я присутствовал на этой операции. Для памяти на обороте сделал запись.

Переворачиваю фотографию и читаю: «Академик Иван Петрович Павлов 3/III 1928 г. в присутствии своих сотрудников, среди которых был и я, производит первую удачную операцию изолированного рангсага на собаке. Все ранее произведенные им подобные операции кончались гибелью животных. Интересно отметить, что перед этой операцией в течение 4–5 лет Ив. Петр. совершенно не оперировал. Оперированной собаке Ив. Петр. дал кличку "проба", т. к. эта операция была пробой на успех» (рис. 4).

Вот такой оказалась эта третья «встреча» с академиком И.П. Павловым.

Все годы у меня сохранялся интерес: зачем шеф посещал институт, где работал И.П. Павлов и присутствовал на операции? В его личном деле нет ни слова об этом. Родственники тоже ничего не знали. Возможно, была просто экскурсия из-за любопытства молодого научного работника. В 1928 г. Павлу Васильевичу был 31 год и за плечами — 6 лет работы под руководством профессора В.С. Груздева. Не исключено, что мысль о посещении лаборатории



**Рисунок 4. Надпись на обороте фотографии**  
**Figure 4. Inscription on the reverse side of the photo**



**Рисунок 5. Книга И.П. Павлова «У истоков науки», из библиотеки профессора В.С. Груздева**

**Figure 5. The book «At the sources of science» by I.P. Pavlov from Prof. V.S. Gruzdev's library**

И.П. Павлова подсказал Павлу Васильевичу и сам В.С. Груздев.

Неожиданно третья «встреча» получила продолжение. В библиотеке профессора В.С. Груздева оказалась книга «У истоков науки» (рис. 5), хранящаяся под инвентарным номером 148.

25 лет спустя профессор П.В. Маненков, будучи уже в статусе профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии № 1 КГМИ, приложил много усилий для внедрения в практику женских консультаций г. Казани и ТАССР психопрофилактического метода подготовки беременной женщины к родам, разработанного в свете учения И.П. Павлова. Мы всегда при ответах на наши вопросы удивлялись обширным академическим знаниям заслуженного деятеля науки ТАССР, доктора медицинских наук, профессора Павла Васильевича Маненкова. Надо полагать, что в этом ему, молодому, начинающему, любопытному научному работнику, способствовал дух академика И.П. Павлова.

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 356.331

# К юбилею доктора медицинских наук профессора А.В. Кузнецовой

## To the jubilee of Professor A.V. Kuznetsova

*4 июля 2020 г. отметила юбилей доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Татарстан Алевтина Васильевна Кузнецова. С именем Алевтины Васильевны связаны многие годы становления и развития педиатрии и неонатологии в Республике Татарстан.*

Алевтина Васильевна Кузнецова родилась в г. Нижний Тагил, где прошло детство и юность будущего врача-педиатра. После окончания средней школы с серебряной медалью Алевтина Васильевна была зачислена студенткой педиатрического факультета Казанского государственного медицинского института имени С.В. Курашова. После окончания института Алевтина Васильевна на протяжении двух лет работала врачом-педиатром в с. Даровское Кировской области. Тяга к проведению научных исследований, изучению особенностей патологических процессов у детей привела ее в аспирантуру, к окончанию которой А.В. Кузнецова с успехом защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые показатели вегетативной нервной деятельности при измененной реактивности у детей (экссудативный диатез)». Научным руководителем аспиранта была профессор А.Х. Хамидулина (кафедра госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского института имени С.В. Курашова). После досрочной защиты кандидатской диссертации Алевтина Васильевна с 1966 по 1986 гг. работала ассистентом на кафедре госпитальной педиатрии. На кафедре проводились научные работы, посвященные периоду новорожденности, изучались различные аспекты течения неонатального периода. Алевтина Васильевна подготовила цикл лекций по неонатологии, по которым проводилось обучение студентов педиатрического факультета. Будучи главным внештатным детским пульмонологом МЗ РТ, Алевтина Васильевна уделяла большое внимание снижению заболеваемости и смертности детей, в том числе и от внебольничных пневмоний. В 1989 г. Алевтина Васильевна защитила диссертацию на звание доктора медицинских наук на тему «Критерии ранней диагностики и лечения пневмонии у новорожденных с аллергическим диатезом», после чего была избрана на должность заведующего кафедрой педиатрии № 2 Казанского ГИДУВа. С ее приходом кафедра педиатрии № 2 переименована в кафедру педиатрии и перинатологии, а в 2009 г. — в кафедру педиатрии и неонатологии. Приказом МЗ СССР № 434 от 30.05.1988 в стране была утверждена специальность врача-неонатолога, в связи с чем необходимо было провести



обучение и переобучение кадров для круглосуточного оказания помощи новорожденным детям в родильных домах. Под руководством Алевтины Васильевны была разработана программа, и началось проведение циклов обучения врачей-неонатологов.

С 1992 г. в сотрудничестве со специалистами-неонатологами из штата Мерилэнд (США) в республике внедряются протоколы оказания помощи новорожденным с различной патологией. Сотрудники кафедры адаптируют протоколы оказания помощи новорожденным для применения и внедрения в практику работы неонатологов Республики Татарстан. В 1997 г. совместно с неонатологами из г. Балтимор (США) был проведен первый цикл для врачей-неонатологов с обучением первичной реанимационной помощи в родильном зале с отработ-



кой практических навыков на манекенах. Благодаря скоординированным действиям сотрудников кафедры педиатрии и перинатологии под руководством Алевтины Васильевны и руководства Министерства здравоохранения Республики Татарстан было достигнуто повышение качества оказания помощи новорожденным детям, которое отразилось в снижении заболеваемости и смертности. Следует особо подчеркнуть вклад Алевтины Васильевны в систему оказания помощи недоношенным новорожденным. В сотрудничестве с кафедрой акушерства и гинекологии Казанского ГИДУВа проводились совместные циклы для неонатологов и акушеров-гинекологов, где подчеркивалась необходимость и важность работы в команде. Учитывая опыт Алевтины Васильевны, она была назначена главным внештатным неонатологом Министерства здравоохранения РТ. Врачи-неонатологи республики обращались за консультативной помощью к профессору А.В. Кузнецовой. Она проводила разборы и анализ историй развития новорожденных, что позволило сократить количество врачебных ошибок и улучшить качество оказания помощи новорожденным детям. Алевтина Васильевна внедряла в работу детских учреждений все новое в неонатологии, проводила большую консультативную работу во всех роддомах Республики Татарстан.

Алевтина Васильевна возглавляла секцию неонатологов Республиканского отделения Союза педиатров России, являлась членом Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ).

Сотрудники кафедры педиатрии и перинатологии под руководством А.В. Кузнецовой осуществляли разработку и внедрение новых методик в диагностике и лечении заболеваний новорожденных детей. Многочисленные научные исследования были посвящены анализу микробиоты недоношенных и доношенных новорожденных, исследованию гормонального статуса, возможности прогнозирования и профилактики таких грозных заболеваний новорожденных, как респираторный дистресс синдром и некротизирующий энтероколит. Под руководством Алевтины Васильевны проводилось внедрение методов ультразвуковой диагностики патологии новорожденных в родильных домах Республики Татарстан. По результатам проводимых исследований под руководством Алевтины Васильевны подготовлено и защищено 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Алевтина Васильевна является автором более 250 научных работ, опубликованных в различных журналах.

За годы своей профессиональной деятельности Алевтина Васильевна воспитала плеяду учеников, которые, сохраняя традиции, продолжают развивать педиатрическую и неонатальную службу в Республике Татарстан и за ее пределами.

**Коллектив кафедры педиатрии и неонатологии и администрация Казанской государственной медицинской академии поздравляют профессора А.В. Кузнецову с 80-летием, желают здоровья, благополучия, долгих лет жизни, бодрости и оптимизма!**



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfvf.ru](http://www.mfvf.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы),

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕННЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.

Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

**Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на

e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267-60-96 или по электронной почте [dir@mfv.ru](mailto:dir@mfv.ru) с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Статистический анализ

**I.** Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

**II.** Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

**III.** Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), которые рекомендуется представлять в формате  $M (SD)$ , а не  $M \pm SD$ . Т.е., например, не  $5,2 \pm 3,2$ , а  $5,2 (3,2)$ . При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей в формате ( $Me(Q1;Q3)$ ). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

**Стандартную ошибку среднего ( $m$ ) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.**

**IV.** В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости ( $p$ ) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения  $p$  с двумя знаками после запятой (например,  $p = 0,03$  или  $0,22$ ) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается  $p < 0,001$ . Это наименьшее значение  $p$ , которое требуется указывать.

**V.** В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

**VI.** Согласно "ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

### Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений  $M(SD)$ . Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ( $Me [Q1;Q3]$ ). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.

## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

# Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

### Контактная информация:

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Резюме:

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение (выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

# Acute and chronic disorders of cerebral circulation

### Contact:

**Ivanova I.I.** — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

**Address:** 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Summary:

**The objective ...**

**Materials and methods ...**

**Results: ...**

**Conclusion ...**

**Key words:** *epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.*

Основной текст статьи.....

Указать ORCID всех авторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // *Consilium medicum.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // *Acta Neurologica Scandinavica.* — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

**Мы будем рады сотрудничать с Вами!**

**С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»**