

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.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

16+

Том 20, № 7. 2022



ИЗДАЕТСЯ С 2003 г.

СКВОЗНОЙ НОМЕР ВЫПУСКА — 148

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 2020 год импакт фактор журнала «Практическая медицина» – 0,463.

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7

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.pmarhive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФЧ77-76869 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. Галактикова, д. 14
Подписано в печать: 15.11.2022
Дата выхода: 20.11.2022
Свободная цена

Тираж 3 000 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)

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. Голынич, 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. Тимебулатов, 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)



PUBLISHED SINCE 2003

CONTINUOUS ISSUE — 148

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 2020 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,463.

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7

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 №ФС77-7686901.10.2019 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: 15 November 2022
Date of issue: 20 November 2022
Free price

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 Board:

R.A. Abdulkhakov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.A. Vizelev, 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. Krutikov, 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. Muldashvili, 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 (Nizhny Novgorod, Russia)
R.I. Aminov, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)
Anders Bredberg, doctor of medicine (Malmö, 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 Solomatini, MD, Professor (Riga, Latvia)



**XIX Российский конгресс с Международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»,
посвященный 90–летию открытия педиатрического факультета Казанского
государственного медицинского университета и 45–летию
Детской Республиканской клинической больницы МЗ РТ**

23–25 ноября 2022 г.

Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.А. АНОХИН, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Э.А. САЛАХОВА Механизмы коагулопатии при COVID-19.....	8
С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Ю.А. РАИМОВА, В.А. АНОХИН, В.А. ПОЗДНЯК, Х.С. ХАЕРТЫНОВ, О.А. НАЗАРОВА, И.И. НУРГАТИНА Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей.....	13
Л.И. ЖМАЕВА, Е.Н. СЕРЕБРЯКОВА Состояние здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	19
О.В. БОРИСОВА, Е.В. БОЙКО Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей.....	22
С.В. МАЛЬЦЕВ, Г.Ш. МАНСУРОВА Современные проблемы состояния здоровья подростков.....	28
О.В. БОРИСОВА, В.А. ВЯЛЬЦЕВА, А.А. ФРАНК Долгосрочные неврологические последствия цитомегаловирусной инфекции, перенесенной в раннем неонатальном периоде.....	34
Е.М. МИХЕЕВА, Н.И. ПЕНКИНА Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	41
А.В. ЛУКША, Н.А. МАКСИМОВИЧ, О.В. ГОРЧАКОВА, И.Э. ГУЛЯЙ, В.Р. ШУЛИКА Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии – eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией.....	46
А.Х. БУЛАТОВА, И.М. ХАЕРТЫНОВА, В.Г. ШАКИРОВА, Х.С. ХАЕРТЫНОВ, З.Л. ХАМИДУЛЛИНА, Л.В. ПОЛАДОВА Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых.....	52
А.Х. БУЛАТОВА, И.М. ХАЕРТЫНОВА, В.Г. ШАКИРОВА Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей разных возрастных групп.....	57
С.А. ВОСТРИКОВА, Н.И. ПЕНКИНА, М.А. ИВАНОВА Качество диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом с периода манифестации заболевания до возраста 13 – 17 лет.....	61
А.А. РОМАНОВА, Д.В. ПЕЧКУРОВ, А.А. ТЯЖЕВА, Г.В. ЮШИНА Случай развития постинфекционного колита у девочки 7 лет, перенесшей COVID-19.....	66

II Всероссийский Конгресс клинической медицины с Международным участием имени С.С. Зимницкого

8–9 декабря 2022 г.

В.Н. ОСЛОПОВ, Ю.С. МИШАНИНА, Ю.В. ОСЛОПОВА, Е.В. ХАЗОВА, Д.В. ОСЛОПОВА Семен Семенович Зимницкий – жизнь и смерть.....	71
Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ, М.А. МАКАРОВ Роль генетических факторов в атеросклеротическом поражении коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом.....	79
Е.В. ХАЗОВА, О.В. БУЛАШОВА Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности?.....	85
Н.Е. АФАНАСЬЕВ, О.Ю. ПОЗДНЯКОВА Фармакотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких в сельских стационарах Ставропольского края.....	96
Н.И. БЕЙЛИНА, Р.М. ГАЗИЗОВ, А.О. ПОЗДНЯК Падения в гериатрической практике: состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций).....	100
Л.В. ВАСИЛЬЕВА, М.И. ТАЛЫКОВА, Е.В. ГОСТЕВА, В.И. ЗОЛОЕДОВ, Л.В. УЛЬЯНОВА, Е.Ю. СУСЛОВА Влияние анемии на течение хронической обструктивной болезни легких.....	105
В.М. ЯКУБОВА О.В. БУЛАШОВА, М.А. СОБАНОВА, Е.В. ХАЗОВА Вероятность желудочковой экстрасистолы высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической обструктивной болезнью лёгких.....	109
Л.С. ЕФРЕМОВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом.....	117
Е.В. АГАФОНОВА, И.Д. РЕШЕТНИКОВА, Л.Т. БАЯЗИТОВА, Е.В. ХАЛДЕЕВА, Ю.А. ТЮРИН, Г.Ш. ИСАЕВА Нарушение антимикробных стратегий нейтрофила на уровне мукозального иммунитета у реконвалесцентов COVID-19.....	122
И.М. КАРИМОВ И.Р. НУРИЕВ Состояние мочеполовой системы у мужчин промышленного предприятия по результатам углубленного урологического осмотра.....	131
Е.С. КЛЯЧИНА, О.Г. СМОЛЕНСКАЯ, С.С. ВЕДЕНСКАЯ Тревожность и депрессия у пациентов с COVID-19 и сопутствующей кардиологической патологией в острый период и после выписки из стационара.....	134
Е.А. ПРАСКУРНИЧ, О.С. ОРЛОВА, Н.Б. ПАВЛОВ, С.И. ЗЕНКОВА Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период long-COVID.....	140

ЮБИЛЕИ

М.К. МИХАЙЛОВ, С.А. РЫЖКИН, Д.В. ВАСЕЕВ 95 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала РМАНПО Минздрава России.....	146
---	-----



**19th Russian Congress with international participation
“Pediatrics and pediatric surgery in the Volga Federal District”, devoted
to the 90th anniversary of establishing the Pediatrics Faculty at Kazan State
Medical University and the 45th anniversary of Children’s Republic
Clinical Hospital of the Tatarstan Ministry of Healthcare**

November 23–25, 2022

KH.S. KHAERTYNOV, V.A. ANOKHIN, S.V. KHALIULLINA, E.A. SALAKHOVA Mechanisms of coagulopathy in COVID-19.....	8
S.V. KHALIULLINA, YU.A. RAIMOVA, V.A. ANOKHIN, V.A. POZDNYAK, KH.S. KHAERTYNOV, O.A. NAZAROVA, I.I. NURGATINA Combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children.....	13
L.I. ZHMAEVA, E.N. SEREBRYAKOVA Health status of children after the new coronavirus infection.....	19
O.V. BORISOVA, E.V. BOYKO Acute kidney injury as a complication of intestinal infections in children.....	22
S.V. MALTSEV, G.SH. MANSUROVA Modern problems of adolescents’ health.....	28
O.V. BORISOVA, V.A. VYALTSEVA, A.A. FRANC Long-term neurological consequences of cytomegalovirus infection in the early neonatal period (literature review).....	34
E.M. MIKHEEVA, N.I. PENKINA Immunological status in children of the first year of life born as a result of assisted reproductive technologies.....	41
A.V. LUKSHA, N.A. MAXIMOVICH, V.V. HARCHAKOVA, I.E. GULYAI, V.R. SHULIKA Effect of the polymorphisms 894G/T and T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products — eNOS and NO in children with arterial hypertension.....	46
A.KH. BULATOVA, I.M. KHAERTYNOVA, V.G. SHAKIROVA, KH.S. KHAERTYNOV, Z.L. KHAMIDULLINA, L.V. POLADOVA Clinical-laboratory characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrom in adults and children.....	52
A.KH. BULATOVA, I.M. KHAERTYNOVA, V.G. SHAKIROVA Features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in children of various ages.....	57
S.A. VOSTRIKOVA, N.I. PENKINA, M.A. IVANOVA Quality of dispensary observation of children with atopic dermatitis from the period of the disease manifestation to the age of 13–17 years.....	61
A.A. ROMANOVA, D.V. PECHKUROV, A.A. TYAZHEVA, G.V. YUSHINA Case of post-infectious colitis in a 7 y. o. girl after COVID-19.....	66

2nd All–Russia Congress of Clinical Medicine with international participation named after S.S. Zimnitskiy

December 8–9, 2022

V.N. OSLOPOV, YU.S. MISHANINA, YU.V. OSLOPOVA, E.V. KHAZOVA, D.V. OSLOPOVA Semyon Semenovich Zimnitsky — life and death.....	71
E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV, M.A. MAKAROV Role of genetic factors in atherosclerosis lesions of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus.....	79
E.V. KHAZOVA, O.V. BULASHOVA Do age and gender influence the phenotype of chronic heart failure?.....	85
N.E. AFANASIEV, O.YU. POZDNYAKOVA Pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in rural hospitals of the Stavropol territory.....	96
N.I. BEILINA, R.M. GAZIZOV, A.O. POZDNYAK Falls in geriatric practice: state of the problem and ways to solve it (review of literature and current clinical recommendations).....	100
L.V. VASILYEVA, M.I. TALKOVA, E.V. GOSTEVA, V.I. ZOLOEDOV, L.V. ULYANOVA, E.YU. SUSLOVA Influence of anemia on the course of chronic obstructive pulmonary disease.....	105
V.M. YAKUBOVA, O.V. BULASHOVA, M.A. SOBANOVA, E.V. KHAZOVA Probability of high-grade ventricular extrasystoles in patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease.....	109
L.S. EFREMOVA, L.V. VASILIEVA Role of biomarkers in the pathogenesis of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus.....	117
E.V. AGAFONOVA, I.D. RESHETNIKOVA, L.T. BAYAZITOVA, E.V. KHALDEYEVA, YU.A. TYURIN, G.SH. ISAYEVA Violation of antimicrobial strategies of neutrophils at the level of mucosal immunity in COVID-19 convalescents.....	122
I.M. KARIMOV, I.R. NURIYEV State of genitourinary system in men at an industrial enterprise by the results of enhanced urological examination.....	131
E.S. KLYACHINA, O.G. SMOLENSKAYA, S.S. VEDENSKAYA Anxiety and depression in patients with concomitant cardiological pathology, in the acute period of COVID-19 and among those discharged from hospital.....	134
E.A. PRASKURNICHY, O.S. ORLOVA, N.B. PAVLOV, S.I. ZENKOVA Possibilities of using a heated oxygen-helium mixture in patients during the long-COVID period.....	140

ANNIVERSARY

M.K. MIHAILOV, S.A. RYZHKIN, D.V. VASEEV 95th anniversary of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education.....	146
---	-----



XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

с Международным участием
«Педиатрия и детская хирургия
в Приволжском федеральном округе»,
посвященный 90-летию открытия
педиатрического факультета Казанского
государственного медицинского университета
и 45-летию Детской Республиканской
клинической больницы МЗ РТ

23–25 НОЯБРЯ 2022 ГОДА

19TH RUSSIAN CONGRESS

with international participation
“Pediatrics and pediatric surgery
in the Volga Federal District”,
devoted to the 90th anniversary of
establishing the Pediatrics Faculty at Kazan State
Medical University and the 45th anniversary
of Children’s Republic Clinical Hospital
of the Tatarstan Ministry of Healthcare

NOVEMBER 23–25, 2022

УДК 578.834.11

Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.А. АНОХИН, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Э.А. САЛАХОВА

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Механизмы коагулопатии при COVID-19

Контактная информация:**Хаертынов Халит Саубанович** — д.м.н., доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова 49, **тел.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

Коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциируется с коагулопатией и тромбообразованием. Механизмы коагулопатии и тромбообразования при COVID-19 разнообразны и обусловлены взаимодействием вируса SARS-COV2 с эндотелием сосудов и клетками врожденного иммунитета. Основные патологические процессы, приводящие к тромбообразованию при тяжелых формах COVID-19, включают развитие гипервоспаления и дисфункцию эндотелия сосудов. Понимание патофизиологии COVID-19 ассоциированной коагулопатии позволит определить дополнительные направления терапии, направленной на предупреждение тромбообразования, и улучшить прогноз при тяжелых формах COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, воспаление, дисфункция эндотелия, тромбообразование.

(Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., С.В. Алиуллина В.А., Салахова Э.А. Механизмы коагулопатии при COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 8–12)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-8-12

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, E.A. Salakhova

Kazan State Medical University, Kazan

Mechanisms of coagulopathy in COVID-19

Contact details:**Khaertynov Kh.S.** — MD, Associate Professor of the Department of Childhood Infections**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

Coronavirus infection COVID-19 is associated with coagulopathy and thrombosis. The mechanisms of coagulopathy and thrombosis in COVID-19 are diverse and are due to the interaction of the SARS-COV2 with vascular endothelium and innate immune cells. The main pathological processes leading to thrombosis in severe forms of COVID-19 include the hyperinflammation and dysfunction of the vascular endothelium. Understanding the pathophysiology of COVID-19 associated coagulopathy will allow us to identify additional areas of therapy aimed at preventing thrombosis and improving the prognosis in severe forms of COVID-19.

Key words: COVID-19, inflammation, endothelial dysfunction, thrombosis.

(For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Salakhova E.A. Mechanisms of coagulopathy in COVID-19. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 8–12)



Тяжелые формы коронавирусной инфекции COVID-19 ассоциируются с коагулопатией и тромбообразованием [1, 2]. Тромбообразование в легочных сосудах является основной причиной летальных исходов при коронавирусной инфекции COVID-19 [3]. Результаты проведенного европейского когортного исследования показали, что среди госпитализированных с COVID-19 пациентов летальность от тромбозов составляет 14,6% [4]. Постмортальные исследования показали высокую частоту развития микро- и макроваскулярного тромбоза, микроангиопатии, легочного васкулита [5, 6], тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен [7, 8]. Артериальные тромбозы регистрируются реже, в основном в виде цереброваскулярного тромбоза [9].

Еще в начале пандемии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 было выявлено удлинение протромбинового времени, повышение в крови уровня фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и Д-димера [10]. При этом было установлено, что высокий уровень в крови Д-димера является прогностически неблагоприятным признаком COVID-19 [11]. Антикоагулянтная терапия является одним из ключевых направлений лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19. Метаанализ 11 наблюдательных исследований, в которых приняли участие 20 748 госпитализированных пациентов с COVID-19 показал, что антикоагулянтная терапия ассоциируется с более низким риском летальности при лечении [12]. Тромбообразование при COVID-19 — многофакторный процесс, что необходимо учитывать при лечении пациентов с этим заболеванием. Образование тромбов традиционно ассоциируется с классической триадой Вирхова: гиперкоагуляцией, замедлением кровотока и повреждением стенки эндотелия [13]. При COVID-19, кроме перечисленных факторов, значимым механизмом гиперкоагуляции и тромбообразования является активация вирусом SARS-CoV2 клеток врожденного иммунитета (моноцитов, макрофагов и нейтрофилов) с развитием гипервоспаления, проявляющегося «цитокиновым штормом», рекрутированием нейтрофилов в альвеолоциты, приводящего к дисфункции сосудистого эндотелия, активации тромбоцитов и гиперкоагуляции [14].

Воспаление и тромбообразование

Несмотря на тропность SARS-CoV2 к эндотелию сосудов, тромботические осложнения возникают в основном при тяжелых формах COVID-19. Развитие тяжелых форм COVID-19 у взрослых ассоциируется с гипервоспалительной реакцией, в реализации которой ключевую роль, как известно, выполняют моноциты и макрофаги [15]. Избыточный синтез этими клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6) обуславливает развитие органной дисфункции, проявляющейся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью [16, 17].

С другой стороны, частым гематологическим отклонением, регистрируемым у госпитализированных с COVID-19 пациентов, является нейтрофилез. Повышение в крови количества нейтрофилов, как известно, ассоциируется с развитием бактериальных инфекций. Однако при COVID-19 частота развития бактериальных осложнений не превышает 8% случаев [18], что свидетельствует об иных причинах повышения количества нейтрофилов в кро-

ви. В исследовании Karawajczyk M. и соавт. было показано, что при тяжелых формах COVID-19 отмечается активация нейтрофилов, что проявляется повышенной экспрессией на них мембрано-связанного рецептора CD64 [19]. Результатом активации нейтрофилов у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [20]. Роль НВЛ при инфекционной патологии различна: с одной стороны, они обеспечивают элиминацию патогенов [21], с другой — НВЛ являются одними из ключевых триггеров гиперкоагуляции и тромбообразования [22, 23]. В исследовании Zuo Y. и соавт. было показано, что у пациентов с COVID-19 концентрация свободной ДНК (одного из ключевых компонентов НВЛ) коррелировала с абсолютным количеством нейтрофилов периферической крови, маркером острой фазы воспаления С-реактивным белком, маркером тромбоза D-димером и маркером клеточной гибели лактатдегидрогеназой [20]. НВЛ способствуют отложению фибрина, активации тромбоцитов и снижают восприимчивость тромбов к фибринолизу [23]. Циркуляция в крови НВЛ в больших количествах может стать причиной окклюзии мелких сосудов и дисфункции легких, сердца и почек [24–27]. Постмортальные исследования пациентов, умерших от сепсиса, выявили, что НВЛ инфильтрируют микротромбы [28]. Эти же органы являются основной мишенью при COVID-19, а тромбозы легочных сосудов — основной причиной летального исхода. Результаты постмортальных исследований пациентов, умерших от COVID-19, показывают наличие в тканях легких морфологических признаков воспаления и микротромбоза легких [3–6]. Связь между воспалительной реакцией и формированием тромбов обусловила появление терминов «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз» [29]. Взаимосвязь между воспалением и тромбообразованием обосновывает необходимость проведения при тяжелых формах COVID-19 таргетной противовоспалительной терапии, имеющей целью купирование «цитокинового шторма». С другой стороны, НВЛ также могут быть целью таргетной терапии [23]. В исследовании на мышах было показано, что добавление ДНКазы существенно снижает закупорку сосудов [30].

COVID-19 и дисфункция эндотелия

Эндотелий выполняет ключевую роль в регуляции сосудистого гомеостаза, поскольку обеспечивает взаимодействие между кровью и прилегающими к сосудистой стенке тканями [31]. Эндотелиальные клетки контролируют текучесть крови, активацию лейкоцитов, адгезию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и трансмиграцию [32, 33]. В норме сосудистый эндотелий здорового человека характеризуется антитромботической активностью, которая обеспечивается наличием на ее поверхности факторов, препятствующих активации тромбоцитов и гиперкоагуляции (ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), кофакторы антитромбина III и тромбомодулин) [9, 34]. Кроме того, эндотелий сосудов покрыт гликокаликсом — субстанцией, в состав которой входят гликозаминогликаны, основным компонентом которого является гепарансульфат, обладающий антикоагулянтными свойствами [35].

Примечательно, что вирус SARS-CoV2 для проникновения в клетки, кроме связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [36], нуждается также в гепарансульфате

в качестве молекулы адгезии [37]. Гликокаликс выполняет ключевую роль в обеспечении сосудистого гомеостаза: регулирует проницаемость сосудов, препятствует контакту лейкоцитов и тромбоцитов с клетками эндотелия, предотвращая развитие воспаления и гиперкоагуляции [38, 39]. Разрушение гликокаликса может происходить при тяжелых инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваниях и ассоциируется с исходом болезни [40–42]. В исследовании Beurskens D.M. и соавт. было установлено, что толщина гликокаликса эндотелия является прогностическим фактором смертности у пациентов с сепсисом [43]. Было показано, что толщина эндотелиального гликокаликса среди умерших пациентов при сепсисе была значительно ниже по сравнению с выжившими [43]. Высокие уровни гликозаминов в моче, являющиеся маркерами разрушения гликокаликса, являются факторами прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с септическим шоком и ассоциируются с госпитальной смертностью у пациентов с ОРДС [44]. При COVID-19, как и при сепсисе, ОРДС и повреждение почек являются основными клиническими формами, обуславливающими тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз. Повреждение эндотелия и гликокаликса при COVID-19 индуцируется гипервоспалением, включающим активацию макрофагов и моноцитов с развитием «цитокинового шторма», рекрутирование и активацию нейтрофилов в легкие, образование НВЛ, активацию системы комплемента [14]. В результате активации вирусом SARS-CoV-2 моноцитов, синтезируемые ими провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1), индуцируют на клетках эндотелия экспрессию различных молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1, P-селектин [45]. Повреждение эндотелия при COVID-19 сопровождается потерей на поверхности эндотелия молекул с антикоагулянтной активностью, таких как TFPI, антитромбин III и тромбомодулин, повышенной экспрессией прокоагулянтов — тканевого фактора (TF) и повреждением гликокаликса. При снижении содержания антитромбина III до уровня 30–50% менее резко возрастает риск тромбозов и тромбоэмболии [34]. Нефракционированный гепарин при отсутствии или дефиците AT III не оказывает антикоагулянтного действия [46]. Еще одним следствием повреждения эндотелия при COVID-19 является массовое высвобождение фактора фон-Виллебранда (ФФБ) из тельца Вейбеля — Паладе [47, 48]. ФФБ представляет собой гликопротеин, секретируемый клетками эндотелия и тромбоцитами, накапливается в тельцах Вейбеля — Паладе вместе с фактором VIII [49]. При дисфункции эндотелия секретируемый ФФБ формирует каркас для агрегации тромбоцитов и образования тромба [50]. Активность ФФБ регулируется цинксодержащим ферментом металлопротеазой ADAMTS-13, который обеспечивает расщепление сверхкрупных мультимеров ФФБ ($> 10\ 000$ кДа) до высокомолекулярных мультимеров ($< 10\ 000$ кДа) [51, 52]. У лиц старше 65 лет активность ADAMTS-13 может быть снижена [2]. Тяжелые формы COVID-19 вызывает значительное повышение уровня ФФБ, который может превышать протеолитическую активность ADAMTS-13, что приводит к образованию крупных мультимеров ФФБ с развитием тромботической тромбоцитопенической пурпуры [53]. Известно, что накопление сверхбольших мультимеров ФФБ способствует тромбообразованию в жизненно важ-

ных органах, таких как мозг, сердце и почки [54]. В ретроспективном обсервационном исследовании Hafez W. и соавт. было показано, что сниженная активность ADAMTS-13 ассоциируется с высоким риском развития тяжелых форм COVID-19 и необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких [54]. Результатом повреждения эндотелия и гликокаликса при COVID-19 является диффузный микрососудистый тромбоз, приводящий к развитию ОРДС и полиорганной недостаточности [14].

Тромбоциты и тромбообразование

Важная роль в тромбообразовании принадлежит тромбоцитам [2]. Нарушение функции эндотелия сопровождается активацией тромбоцитов, что обеспечивается наличием на их поверхности рецепторов к различным патогенам, а также к комплементу и иммуноглобулинам [2]. Тромбоцитопения встречается при многих вирусных инфекциях (грипп, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лихорадка Денге и др.), однако при COVID-19 наблюдается не часто. У пациентов с COVID-19 частота тромбоцитопении оценивается примерно в 5–41,7%, и обычно она имеет легкую форму ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) [55]. Тем не менее у пациентов с COVID-19 отмечается активация тромбоцитов, которая может быть индуцирована множеством факторов, включая фактор свертывания крови тромбин и C3a, C5a компоненты комплемента, провоспалительные цитокины, иммуноглобулины к SARS-CoV-2 [56, 57]. Тромбоциты у пациентов с COVID-19 демонстрируют повышенную агрегацию, сопровождающуюся повышенной экспрессией на них P-селектина [58]. P-селектин — белок, который действует как фактор клеточной адгезии на поверхности активированных эндотелиальных клеток, а также активированных тромбоцитов для связывания с нейтрофилами и моноцитами [55]. P-селектин играет важную роль в рекрутировании лейкоцитов в очаг воспаления [59]. Взаимодействие тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов являются одним из ключевых механизмов иммунотромбоза при COVID-19. У пациентов с COVID-19 отмечается образование в крови большого количества агрегированных комплексов, состоящих из тромбоцитов и нейтрофилов, и тромбоцитов и моноцитов [14]. Активация сосудистого эндотелия при тяжелых формах COVID-19 способствует «прилипанию» этих агрегированных комплексов к сосудистой стенке с последующим образованием протромботических НВЛ (в случае адгезии комплексов из тромбоцитов и нейтрофилов), или экспрессией моноцитами тканевого фактора, одного из ключевых прокоагулянтов [14].

Выводы

Механизмы тромбообразования при COVID-19 разнообразны и включают, с одной стороны, активацию иммунной системы, с другой — системы гемостаза. Смешанный механизм образования тромбов при COVID-19, обозначаемый в литературе как иммунотромбоз, или тромбовоспаление, уже в начале пандемии COVID-19 явился основанием для включения в схемы лечения тяжелых форм заболевания антикоагулянтов и препаратов с противовоспалительной активностью, направленных на подавление «цитокинового шторма». При этом очевидно, что причины тромбовоспаления при COVID-19 разнообразны и не ограничиваются только действием на эндотелий сосудов провоспалительных цитокинов.

Не менее важную роль играет активация нейтрофилов и образование НВЛ, обладающих протромботическими свойствами. Очень значимым в тромбообразовании при COVID-19 является сосудистая дисфункция. Поэтому актуальным представляется разработка и внедрение в схемы лечения тяжелых форм COVID-19 препаратов, направленных на нейтрализацию НВЛ, а также препаратов с ангиопротекторной активностью. Следует также отметить, что обсуждение нами тромбообразования при COVID-19 основывалось на публикациях, проведенных в период распространения альфа- или дельта-вариантов SARS-CoV2. Штамм омикрон SARS-CoV2 вызывает преимущественно легкое течение заболевания, поэтому он в меньшей степени, чем предыдущие штаммы, ассоциируется с риском тромбообразования. Данный факт обосновывает необходимость изучения влияния факторов вирулентности разных вариантов SARS-CoV2 на систему гемостаза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Литература

- Iba T., Warkentin T.E., Thachil J. et al. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy // *J Clin Med.* — 2021. — Vol. 10 (2). — P. 191. DOI: 10.3390/jcm10020191
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. COVID-19, нарушение гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник РАМН.* — 2020. — Т. 57, № 4. — С. 306–317.
- Хисматуллин Р.Р., Иваева Р.А., Абдуллаева Ш. и др. Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19 // *Каз. мед. журнал.* — 2022. — Т. 103, № 4. — С. 575–587.
- Burn E., Duarte-Salles T., Fernandez-Bertolin S. et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study // *Lancet Infect Dis.* — 2022. — Vol. 22. — P. 1142–1152.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 383 (2). — P. 120–128.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology.* — 2020. — Vol. 77 (2). — P. 198–209.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology.* — 2020. — Vol. 77 (2). — P. 198–209.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med.* — 2020. — Vol. 173 (4). — P. 268–277.
- Rey J.R., Caro-Codón J., Pineda D.P. et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19 // *Revista Española de Cardiología (English ed.).* — 2020. — Vol. 73 (9). — P. 769. doi: 10.1016/j.rec.2020.05.008
- Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // *Амбулаторная хирургия.* — 2020. — № 3–4. — С. 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* — 2020. — Vol. 18 (4). — P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Jiang L., Li Y., Du H. et al. Effect of Anticoagulant Administration on the Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Med.* 2021. — Vol. 8. — P. 698935. DOI: 10.3389/fmed.2021.698935
- Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 78–86.
- Conway E.M., Mackman N., Warren R.O., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A. et al. Understanding COVID-19 associated coagulopathy // *Nat Rev Immunol.* — 2022. — Vol. 22 (10). — P. 639–649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9.
- Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat Rev Immunol.* — 2020. — Vol. 20 (6). — P. 355–362.
- Castelli V., Cimini A., Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in» // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 2132. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02132
- Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 383. — P. 2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMr2026131
- Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing // *Clin Infect Dis.* — 2020. — Vol. 71 (9). — P. 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
- Karawajczyk M., Douhan Håkansson L., Lipcsey M., Hultström M., Pauksens K., Frithiof R., Larsson A. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19 // *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* — 2021. — Vol. 8. — P. 1–13. DOI: 10.1177/20499361211034065
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI Insight.* — 2020. — Vol. 5 (11). — P. e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science.* — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.
- Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Journal of Experimental Medicine. — 2020. — Vol. 217 (6). — P. e20200652.
- Middleton E. A., He X.-Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Blood.* — 2020. — Vol. 136 (10). — P. 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008
- Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals // *Cancer Res.* — 2015. — Vol. 75. — P. 2653–2662.
- Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107. — P. 15880–15885.
- Lariden E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2019. — Vol. 45. — P. 86–93.
- Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs // *Blood.* — 2014. — Vol. 123. — P. 2768–2776.
- Jimenez-Alcazar M., Rangaswamy C., Panda R. et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps // *Science.* — 2017. — Vol. 358. — P. 1202–1206.
- Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat Rev Immunol.* — 2021. — Vol. 21 (5). — P. 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
- Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice // *J Thromb Haemost.* — 2012. — Vol. 10 (1). — P. 136–144. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
- Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии // *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2011. — № 2. — С. 4–17.
- Pons S., Fodil S., Azoulay E. et al. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit. Care.* — 2020. — Vol. 24. — P. 353.
- Deng H., Tang T.X., Deng C. et al. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies // *Pathogens.* — 2021. — Vol. 10 (5). — P. 582. DOI: 10.3390/pathogens10050582
- Зубаирова Л.Д., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза // *Каз. мед. журнал.* — 2013. — Т. 94, № 5. — С. 685–691.
- Purcell S.C., Godula K. Synthetic glycoscapes: addressing the structural and functional complexity of the glycocalyx // *Interface Focus.* — 2019. — Vol. 9 (2). DOI: 10.1098/rsfs.2018.0080
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19 // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMr2005760
- Lang J., Yang N., Deng J. et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6. — P. e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710
- Iba T., Levy J. H. Derangement of the endothelial glycocalyx

in sepsis // *J. Thromb. Haemost.* — 2019. — Vol. 17. — P. 283–294. doi: 10.1111/jth.14371

39. Nikmanesh M., Cancel L.M., Shi Z. D. et al. Heparan sulfate proteoglycan, integrin, and syndecan-4 are mechanosensors mediating cyclic strain-modulated endothelial gene expression in mouse embryonic stem cell-derived endothelial cells // *Biotechnol. Bioeng.* — 2019. — Vol. 116. — P. 2730–2741. DOI: 10.1002/bit.27104

40. van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 92. — P. 592–594. DOI: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75

41. Wadowski P.P., Kautzky-Willer A., Gremmel T. et al. Sublingual microvasculature in diabetic patients // *Microvasc. Res.* — 2020. — Vol. 129. — P. 103971. DOI: 10.1016/j.mvr.2019.103971

42. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability // *J. Pathol.* — 2012. — Vol. 226. — P. 562–574. DOI: 10.1002/path.3964

43. Beurskens D.M.H., Bol M.E., Delhaas T. et al. Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis // *Anaesthesia and Intensive Care.* — 2020. — Vol. 48 (3). — P. 221–228. DOI: 10.1177/0310057X20916471

44. Schmidt E.P., Overdier K.H., Sun X. et al. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2016. — Vol. 194. — P. 439–449. DOI: 10.1164/rccm.201511-2281OC

45. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches // *Signal. Transduct. Target. Ther.* — 2020. — Vol. 5. — P. 293. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7

46. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности // *Вестн. ПАМН.* — 2010. — № 7. — С. 35–43.

47. Escher R., Breaky N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb. Res.* — 2020. — Vol. 190. — P. 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014

48. Bernard I., Limonta D., Mahal L.K. et al. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* — 2020. — Vol. 13. — P. 29. DOI: 10.3390/v13010029

49. Streetley J., Fonseca A.V., Turner J. et al. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies // *Blood.* — 2019. —

Vol. 133. — P. 2707–2717. DOI: 10.1182/blood-2018-09-874552

50. Libby P., Lusche T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623

51. Zheng X.L. ADAMTS13 and von willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Annual Review of Medicine.* — 2015. — Vol. 66. — P. 211–225. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-013241

52. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood.* — 2001. — Vol. 98 (6). — P. 1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1662

53. Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B., Seibert F.S., Rohn B.J., Bauer F., Witzke O., Dittmer U., Bachmann M., Yilmaz S., Dittmer R., Schneppenheim S., Babel N., Budde U., Westhoff T.H. Von Willebrand Factor Multimer Formation Contributes to Immunothrombosis in Coronavirus Disease 2019 // *Critical Care Medicine.* — 2021. — Vol. 49 (5). — P. e512–e520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918

54. Hafez W., Ziade M.A., Arya A. et al. Reduced ADAMTS13 Activity in Correlation with Pathophysiology, Severity, and Outcome of COVID-19: A Retrospective Observational Study // *Int J Infect Dis.* — 2022. — Vol. 117. — P. 334–344. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.019

55. Fard M.B., Fard S.B., Ramazi S. Thrombosis in COVID-19 infection: Role of platelet activation-mediated immunity // *Thrombosis Journal.* — 2021. — Vol. 19. — P. 59.

56. Caillon A., Trimaille A., Favre J. et al. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy // *J. Thromb. Haemost.* — 2022. — Vol. 20. — P. 17–31. DOI: 10.1111/jth.15566

57. Althaus K., Marini I., Zlamal J. et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // *Blood.* — 2021. — Vol. 137. — P. 1061–1071. DOI: 10.1182/blood.202008762

58. Zaid Y., Puhm F., Allaey S. et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19 // *Circ. Res.* — 2020. — Vol. 127 (11). — P. 1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703

59. Mayadas T.N., Johnson R.C., Rayburn H. et al. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice // *Cell.* — 1993. — Vol. 74 (3). — P. 541–554. DOI: 10.1016/0092-8674(93)80055-J

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

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

- Направляете ли вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, завкафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- 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 черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12 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.
- 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 578.834.11: 578.825.16

С.В. ХАЛИУЛЛИНА¹, Ю.А. РАИМОВА¹, В.А. АНОХИН¹, В.А. ПОЗДНЯК¹, Х.С. ХАЕРТЫНОВ¹, О.А. НАЗАРОВА¹, И.И. НУРГАТИНА^{1,2}¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей

Контактная информация:

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., профессор кафедры детских инфекций**Адрес:** г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

Сочетанное течение любых заболеваний, как правило, отличается тяжестью, высокой частотой развития осложнений, затяжным течением.

Цель исследования — дать характеристику клинико-лабораторных особенностей сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы. В период с декабря 2021 по октябрь 2022 гг. на базе РКИБ г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 36 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой острого инфекционного заболевания, лабораторным подтверждением COVID-19 и герпесвирусной инфекцией. Использовали сплошную выборку. Проведена выкипировка данных из медицинских карт стационарных больных (ф/003у). Срок наблюдения за каждым пациентом был ограничен периодом госпитализации. Лабораторное обследование включало стандартные методы и этиологическую расшифровку диагноза (ПЦР, ИХА) Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>

Результаты. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 в 83,3% случаев наблюдали активную репликацию ЭБВ, примерно в половине случаев в сочетании с ВГЧ-6. В клинике преобладала пиретическая лихорадка (77,7%), синдром ангины (66,7%), в том числе с поражением глоточной миндалины (52,8%), гепато- (75%), спленомегалия (44,4%). Диарейный синдром регистрировали у 47,2% обследованных. Пневмонии диагностировали лишь у 11,1% госпитализированных, гепатиты — у 36,1%. У большинства больных клиника больше соответствовала герпесвирусной инфекции («моноклеозоподобный синдром»), нежели COVID-19. У 94,4% участников исследования регистрировали лейкоцитоз, повышение уровня СРБ — у 97,3% обследованных, причем значимое — у 30,6%, повышение уровня Д-димера — у 63,9%. Средний срок пребывания ребенка в больнице составил 6 дней. Летальных исходов зарегистрировано не было.

Выводы. Изучение эпидемиологии, патофизиологии, клиники и отдаленных последствий (прогноза) помогает оценить особенности течения коинфекции.

Ключевые слова: COVID-19, герпесвирусные инфекции, дети.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Раимова Ю.А., Анохин В.А., Поздняк В.А., Хаертынов Х.С., Назарова О.А., Нургатина И.И. Сочетанное течение COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 13–18)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-13-18

S.V. KHALIULLINA¹, YU.A. RAIMOVA¹, V.A. ANOKHIN¹, V.A. POZDNYAK¹, KH.S. KHAERTYNOV¹, O.A. NAZAROVA¹, I.I. NURGATINA^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

Combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children

Contact details:

Zhmaeva L.I. — pediatrician, Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

The combined course of any diseases, as a rule, is characterized by severity, a high incidence of complications, and a protracted course.

The purpose is to describe the clinical and laboratory features of the combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children hospitalized in an Infectious Diseases Hospital.

Material and methods. In the period from December 2021 to October 2022, an observational retrospective study was conducted on the basis of the RCCH in Kazan, which included monitoring 36 children hospitalized with an acute infectious disease clinic, laboratory confirmation of COVID-19 and herpes virus infection. A complete sample was used. The data were copied from the medical records of in-patients (f/003u). The observation period for each patient was limited to the period of hospitalization. Laboratory examination included standard methods and etiological interpretation of the diagnosis (PCR, ICA). Statistical data processing was performed using an online calculator <https://medstatistic.ru/calculators.html>.

Results. Against the background of SARS-CoV-2 infection, active replication of EBV was observed in 83.3% of cases, in about half of cases in combination with HHV-6. The clinic was dominated by pyretic fever (77.7%), tonsillitis syndrome (66.7%), including with lesions of the pharyngeal tonsil (52.8%), hepato- (75%) and splenomegaly (44.4%). Diarrheal syndrome was recorded in 47.2% of the examined. Pneumonia was diagnosed only in 11.1% of hospitalized patients, hepatitis — in 36.1%. In general, the clinic was more consistent with herpesvirus infection («mononucleosis-like syndrome») than COVID-19. Leukocytosis was recorded in 94.4% of the study participants, an increase in the level of CRP — in 97.3% of the examined, and significant — in 30.6%, an increase in the level of D-dimer — in 63.9%. The average length of stay of a child in the hospital was 6 days. No lethal outcomes were registered.

Conclusion. The study of the features of epidemiology, pathophysiology, clinic and long-term consequences (prognosis) will help improve our understanding of coinfection scenarios.

Key words: COVID-19, herpes virus infections, children.

(For citation: Khaliullina S.V., Raimova Yu.A., Anokhin V.A., Pozdnyak V.A., Khaertynov Kh.S., Nazarova O.A., Nurgatina I.I. Combined course of COVID-19 and herpesvirus infections in children. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 13–18)

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека широко распространены в мире. В зависимости от возраста и территории проживания, серопозитивность к герпесвирусам в популяционных исследованиях находится в диапазоне 40–98% [1, 2]. Еще в 1999 г. ВОЗ оценивала распространенность этих вирусов в человеческой популяции эквивалентно «всемирной пандемии». Это связано, в первую очередь, с особенностями эпидемического процесса (передача инфекции реализуется практически всеми известными механизмами, за исключением трансмиссивного), с возможностью многократной реактивации герпесвирусов в течение жизни без клинических проявлений, отсутствием лекарственных препаратов, прием которых приводил бы к полной элиминации возбудителей, специфической профилактики (за исключением вакцин против варицелла-зостер вируса).

Известно, что герпесвирусы (ГВ) относятся к группе персистирующих, вызывая, соответственно, персистентные или, точнее, латентные инфекции с возможной периодической реактивацией. Однажды попав в организм человека, ГВ сохраняются в нем пожизненно, находясь в определенных, так называемых тропных или пермиссивных клетках. Для разных герпесвирусов эти клетки отличаются. К примеру, ДНК вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ-1, 2, HSV-1, 2) и варицелла-зостер вируса (VZV) в латентную фазу остаются эписомальными в ядрах нейронов [3]. Цитомегаловирус (CMV) и вирусы герпеса человека типов 6 и 7 (HHV-6A, -6B, -7) в «неактивном» состоянии сохраняются преимущественно в эпителии слюнных желез, лимфоидной ткани носоглотки, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах [4]. Латентная фаза Эпштейна — Барра вируса (EBV) и герпесвируса человека 8 типа (HHV-8, KSHV — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) протекает в лимфоцитах, эпителиальных клетках ротоглотки, слюнных железах, лимфоидной ткани носоглотки [5]. Репликация вируса, сопровождающаяся клинически выраженными проявлениями заболевания, для периода латенции не характерна,

поскольку возможностей иммунной системы человека достаточно для подавления его активности. Пожизненное пребывание в организме обуславливает периодическую активацию патогена (литическая фаза), необходимую для сохранения вируса жизнеспособным. Эти периоды, как правило, связаны со снижением иммунитета, в большинстве случаев транзиторным. Причины подавления «нормальной» работы иммунной системы, приводящие к реактивации персистирующих вирусов, разнообразны: это и физиологическое старение, и сопутствующие заболевания (инфекционные и неинфекционные), и применение лекарственных препаратов, и пр. Часто, например, реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) происходит при респираторных вирусных инфекциях, переохлаждении, избыточной инсоляции и пр. Реактивация цитомегаловируса и того же ВПГ может наступить при беременности, в норме сопровождающейся физиологическим транзиторным иммунодефицитом. Эпштейна — Барра вирус также может реактивироваться при наличии целого ряда причин. Более того, сам вирус, будучи активно реплицирующимся, может быть причиной развития онкологических и аутоиммунных заболеваний, приводящих к дисрегуляции иммунной системы. Наконец, с физиологическими возрастными иммунодефицитами связана реактивация варицелла-зостер вируса, вызывающего клинику опоясывающего лишая у пациентов старше 50 лет.

Появление нового варианта коронавируса в 2019 г. привело к пандемии COVID-19. Накопленный на сегодняшний день опыт демонстрирует значительное влияние SARS-CoV-2 на иммунную систему человека, начиная от неконтролируемых гипериммунных реакций, клинически проявляющихся развитием острого респираторного дистресс-синдрома, мультисистемного воспалительного синдрома у детей и взрослых и заканчивая иммуносупрессией, приводящей к реактивации любой хронической, в том числе персистентной инфекции. Ожидается, что взаимное влияние таких серьезных патогенов при сочетанном течении болезни приведет к более

выраженной клинической симптоматике, более тяжелым формам обоих заболеваний, пролонгации острого периода или, в случае с герпесвирусами, периода реактивации инфекции и т. д. В последнее время появилось большое количество публикаций, описывающих эти состояния, особенно при тяжелых и критических формах COVID-19 у взрослых, но подобных работ, касающихся нетяжелых форм болезни, тем более в педиатрической популяции, пока очень мало.

Цель исследования — дать характеристику клинико-лабораторных особенностей сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материал и методы

В период с декабря 2021 по октябрь 2022 гг. на базе РКИБ г. Казани проведено обсервационное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 36 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой острого инфекционного заболевания, лабораторным подтверждением COVID-19 (выделение РНК SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки методом ПЦР и/или антигена (АГ) вируса методом иммунохроматографического анализа) и герпесвирусной инфекции (ДНК ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 в крови). Выбор именно этих представителей семейства герпесвирусов был обусловлен более частым развитием тяжелых форм заболевания, возможной мульти-органностью поражения, схожестью клинической симптоматики с проявлением постострых последствий COVID-19 (PASC). Для определения характера текущего заболевания и сроков инфицирования в крови больных исследовали наличие IgM к капсидному и IgG к ядерному антигенам EBV, IgM и IgG с авидностью к антигенам CMV. При одновременном выявлении IgM VCA и IgG EBNA регистрировали реактивацию Эпштейна — Барра вирусной инфекции, при одновременном выявлении IgM и IgG с высокой авидностью к АГ CMV — реактивацию цитомегаловирусной инфекции. К сожалению, на момент проведения исследования стационар не располагал возможностью определения IgM к антигенам ВГЧ-6, поэтому инфицирование этим типом вируса регистрировали только по наличию ДНК в крови, соответственно дифференцировать манифестацию и реактивацию инфекции не удалось. Одному ребенку ввиду наличия клиники афтозного стоматита дополнительно

но определяли ДНК ВПГ-1, 2 в смыве в мазке со слизистой ротовой полости (отделяемое афт).

Использовали сплошную выборку. Проводили выкипировку данных из медицинских карт стационарных больных (ф/003у). Срок наблюдения за каждым пациентом был ограничен периодом госпитализации. Лабораторное обследование (кроме этиологической расшифровки диагноза) включало проведение общеклинического анализа крови, общего анализа мочи, копрологического исследования, биохимического исследования крови, оценку показателей свертывающей системы крови. Из инструментальных методов использовали: рентгенографическое исследование легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию (по показаниям). Дополнительно определяли микрофлору ротоглотки бактериологическим методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро — Уилка. Нормальное распределение констатировали при $p > 0,05$. В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении признака рассчитывали среднюю арифметическую (М) и стандартное (среднеквадратическое) отклонение (SD). При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), рядом указывали абсолютные значения, отражающие количество пациентов с наблюдаемым признаком и общее количество пациентов в группе (n/N).

Результаты

Из 36 обследованных больных мальчиков было 77,8% (28/36), девочек 22,2% (8/34). Медиана возраста детей составила 2 года 4 месяца, МКР — 1,8–2,9 лет. Самому маленькому пациенту был 1 месяц, самому старшему — 11 лет.

В подавляющем большинстве случаев из крови обследованных больных выделяли ЭБВ, на втором месте — ВГЧ-6. У двух детей диагностировали реактивацию ЦМВ. Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1. Доля пациентов, инфицированных различными вариантами герпесвирусов и COVID-19, N = 36

Выделенный из крови пациентов вариант герпесвируса (ДНК)	Абс. значения	Доля в %
ЭБВ	16	44,4
ВГЧ-6	4	11,1
ЦМВ	2	5,6
ЭБВ + ВГЧ-6	12	33,3
ЭБВ + ЦМВ + ВГЧ-6	1	2,8
ЭБВ + ВПГ-1, 2	1	2,8

У одного ребенка 5 лет в анамнезе была лабораторно подтвержденная врожденная цитомегаловирусная инфекция в форме гидроцефалии (с 3 месяцев установлен вентрикулоперитонеальный шунт), диффузной мышечной гипотонии и резидуально-органического поражения головного мозга, но при обследовании ДНК ЦМВ в крови не выявили. Положительным был результат на определение ДНК ЭБВ и ВГЧ-6. Признаки реактивации инфекции выявили примерно у 2/3 больных с ЭБВ и ЦМВ инфекциями (68,8%, 22/32). У 6 детей в анамнезе был перенесенный инфекционный мононуклеоз. У одного пациента 8 месяцев — периодическая реактивация с рождения ЦМВ-инфекции (наблюдается у невролога с диагнозом «криптогенная фокальная эпилепсия»). При обследовании в период настоящей госпитализации у него также выделена ДНК ЦМВ в сочетании с ЭБВ и ВГЧ-6.

Медиана времени от начала болезни до госпитализации составила 4 дня, МКР — 3–7 дней, 53,3% (16/36) детей были госпитализированы каретой скорой медицинской помощи, 22,2% (8/36) — обратились в приемный покой РКИБ самостоятельно, остальные переведены из других стационаров. Медиана длительности госпитализации составила 6 суток, МКР — 5,5–7,5 суток. В 83,3% (30/36) случаев сочетанная инфекция протекала в тяжелой форме (преимущественно за счет выраженности инфекционно-токсического синдрома), у остальных — в среднетяжелых. Легких форм заболевания в нашем исследовании зарегистрировано не было. Диагноз «инфекционный мононуклеоз»/ «мононуклеозоподобный синдром» был выставлен 61,1% (22/36) пациентов, три ребенка переносили заболевания с клиникой бронхита, один — тяжелого бронхолита, три — нетяжелой и один — тяжелой внебольничной пневмонии. Синдром ангины (лакунарная ангина, аденоидит) регистрировали у 75% (27/36) обследованных. Основные клинические симптомы и данные лабораторных исследований, выявленные у больных, представлены в табл. 2.

В анализе крови лейкоцитоз регистрировали у 94,4% (34/36) больных, при этом значения более $20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали у 8 пациентов. Максимальное повышение количества лейкоцитов в ОАК ($32,4 \times 10^9/\text{л}$) выявили у ребенка 4 лет с сочетанным течением COVID-19 и герпесвирусной инфекцией, обусловленной ЭБВ и ВГЧ-6. В клинике — инфекционный мононуклеоз (лакунарная ангина, аденоидит, увеличение шейной группы лимфоузлов), гепатит, гнойный конъюнктивит, в ОАК — атипичные мононуклеары 14%, в биохимическом анализе крови — АЛТ 114,8 Ед/л, АСТ 127,4 Ед/л, СРБ 31 мг/л.

Признаки анемии легкой степени с уровнем гемоглобина выше 100 г/л регистрировали только у двух детей. Тяжелую тромбоцитопению не наблюдали вовсе (максимальным снижением уровня тромбоцитов было у одного ребенка и составило $111 \times 10^9/\text{л}$). Повышение уровня СРБ выявили практически у всех детей, более 50 мг/л — у 30,6% (11/36). Остальные показатели биохимического анализа крови (глюкоза, мочевины, креатинина, билирубина) значимо изменены не были. Синдром цитолиза наблюдали у 36,1% (13/36) с максимальным уровнем повышения АЛТ до 172,7 Ед/л у ребенка 10 месяцев, инфицированного SARS-CoV-2, ЭБВ и ВГЧ-6.

Признаки гиперкоагуляции выявили у 63,9% (23/36) обследованных детей, в большинстве случаев высокий уровень Д-димера коррелировал со

снижением АЧТВ. Максимальным уровнем Д-димера был 16 310 мкг/л у ребенка одного месяца с ВИЧ-инфекцией (стадия 2В), ЦМВ и ВГЧ-6 инфекцией в сочетании с COVID-19.

Общий анализ мочи не отличался выраженными изменениями, у части детей (41,7%, 15/36) регистрировали кетонурию. В копроцитограмме у 38,9% (14/36) детей наблюдали умеренно выраженные признаки мальабсорбции, преимущественно за счет амилореи. У 16,7% (6/36) при микроскопическом исследовании кала было обнаружено небольшое повышение уровня лейкоцитов (неспецифический лабораторный признак дистального колита). Синдром диареи при этом регистрировали у 47,2% (17/36) обследованных.

Обсуждение

Сочетанное течение любых заболеваний, как правило, отличается тяжестью, высокой частотой развития осложнений, затяжным течением. Тем более это касается таких «непростых» и в плане патогенеза, и в плане клинических проявлений COVID-19 и герпесвирусных инфекций. Сложность состоит в персистенции герпесвирусов, которые могут реактивироваться при воздействии целого ряда провоцирующих факторов. Очевидно, что один из них — SARS-CoV-2, инициирующий в ряде случаев неадекватный иммунный ответ, касающийся в том числе и клеточного звена адаптивного иммунитета, который как раз и отвечает за реактивацию персистирующих патогенов. Изучение патогенеза имеющихся в острый период SARS-CoV-2 нарушений показало, что сами белки коронавируса могут напрямую индуцировать реактивацию герпесвирусов, кроме того развивающееся гипервоспаление индуцирует выброс IL-6 и TNF- α , истощает пул Т-лимфоцитов (в первую очередь CD3+CD8+) и NK-клеток, что также приводит к реактивации персистирующих вирусов [1]. Накопленный опыт работы с пациентами, больными COVID-19, действительно подтверждает возможность перехода латентной фазы герпесвирусных инфекций в литическую при заражении SARS-CoV-2, следовательно, люди с предыдущей историей инфицирования герпесвирусами могут дать клинически выраженные формы заболевания, усугубляя течение болезни. Кроме того, схожесть проявлений активных ЭБВ и ЦМВ инфекций, характеризующихся клиникой миалгического энцефаломиелита (синдрома хронической усталости) с постковидным синдромом, наводят на мысль об этиологическом значении этих вирусов в формировании последнего.

В настоящее время в литературе мало данных по сочетанному с SARS-CoV-2 инфекциям, особенно у детей. Как будут взаимодействовать между собой два возбудителя в организме на патогенетическом уровне, каковы клинические особенности этих состояний, лабораторные маркеры, а главное — каков прогноз для ребенка, пока остается неясным. Результаты немногочисленных исследований касаются в основном взрослой популяции. Например, наблюдение за 100 пациентами с тяжелой формой COVID-19 показало, что у 56% больных реактивация герпесвирусов произошла в течение 10 дней, в том числе 12% для ВПГ, 58% для ЭБВ и 19% для ЦМВ [6]. Исследование, проведенное в США, включало изучение более 50 000 образцов крови от пациентов с COVID-19, собранных в период с марта по август 2020 г. Результат показал гораздо более

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций, N = 36
Table 2. Clinical-laboratory characteristics of the combined course of COVID-19 and herpes virus infections, N = 36

Клинический / лабораторный признак	Абс. значения	Доля в %
Лихорадка субфебрильная — до 38 °С	6	16,7
фебрильная — 38–39 °С	2	5,6
пиретическая — 39–41 °С	28	77,7
Длительность лихорадки в днях	Me 4	МКР 4–5
Катаральный синдром (ринофарингит)	28	77,7
Респираторный синдром	15	41,7
Дыхательная недостаточность 2 ст. на фоне бронхоолита, пневмонии	3	8,3
Внебольничная пневмония	4	11,1
Лакунарная ангина	24	66,7
В том числе диагноз «инфекционный мононуклеоз»	16	44,4
Появление храпа ночью	19	52,8
Афтозный стоматит	3	8,3
Гнойный конъюнктивит	3	8,3
Умеренное увеличение шейной группы лимфоузлов	9	25
Значительное увеличение шейной группы лимфоузлов	4	11,1
Увеличение печени (в том числе по данным УЗИ)	27	75
Увеличение селезенки (в том числе по данным УЗИ)	16	44,4
Гепатит (синдром цитолиза)	13	36,1
Рвота	12	33,3
Жидкий стул	17	47,2
Пятнисто-папулезная сыпь	6	16,7
Среднее количество лейкоцитов в ОАК	М 16,8	SD 7,3
Лимфоцитоз	15	41,7
Атипичные мононуклеары	14	38,9
Анемия легкой степени	2	5,6
Тромбоцитопения	2	5,6
Ускоренная СОЭ	25	69,4
Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 50 мг/л	24	66,7
Повышение уровня СРБ более 50 мг/л	11	30,6
Повышение уровня Д-димера	23	63,9
Кетонурия	15	41,7

высокие уровни коинфекции ВЭБ (2,13%) в популяции с положительным результатом на SARS-CoV-2 по сравнению с уровнями коинфекции ВПГ (0,11%) и ЦМВ (0,07%) [7]. Опубликованы результаты исследований, которые указывают на то, что реактивация ЭВБ может утяжелять течение COVID-19 [1]. Например, у пациентов коинфекцией SARS-CoV-2 и ЭВБ чаще отмечали выраженные симптомы интоксикации, более высокие уровни С-реактивного белка, аспартатаминотрансферазы, такие больные чаще нуждались в использовании кортикостероидов [8]. В другом исследовании, проведенном в Китае, сообщалось, что уровень смертности пациентов с COVID-19 и ВЭБ был выше, чем у пациентов без инфекции ВЭБ [9].

Результаты нашего исследования в целом схожи с проведенными ранее на взрослых пациентах. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 в 83,3% случаев мы наблюдали активную репликацию ЭВБ, примерно в половине случаев — в сочетании с ВГЧ-6. Клинически это проявлялось развитием мононуклеозоподобного синдрома и преимущественно тяжелым течением заболевания. В клинике преобладала пиретическая лихорадка (77,7%), синдром ангины (66,7%), в том числе с поражением глоточной миндалины (52,8%), гепато- (75%), спленомегалия (44,4%). Диарейный синдром регистрировали у 47,2% обследованных. Пневмонии диагностировали лишь у 11,1% госпитализированных. Лабораторно-инструментальные методы исследования позволили выявить наличие признаков гепатита у 36,1%. В целом, клиника больше соответствовала герпесвирусной инфекции, нежели COVID-19, что вполне ожидаемо, поскольку SARS-CoV-2-инфекция у детей протекает, как правило, нетяжело.

В общеклиническом анализе крови у 94,4% участников исследования выявили лейкоцитоз, преимущественно за счет увеличения количества лимфоцитов и моноцитов. Анемию и тромбоцитопению у наших пациентов практически не регистрировали. Повышение уровня СРБ регистрировали у 97,3% обследованных, причем значимое — у 30,6%. Признаки гиперкоагуляции, основным лабораторным маркером которой при COVID-19 является Д-димер, наблюдали у 63,9% детей. Интересно, что, несмотря на выраженность клинической симптоматики, тяжесть состояния пациентов на момент поступления в стационар, нормализация состояния детей наступала достаточно быстро. Средний срок пребывания ребенка в больнице составил 6 дней. Дети выписывались домой с улучшением, летальных исходов зарегистрировано не было.

Выводы

Наше исследование позволило выявить некоторые особенности сочетанного течения COVID-19 и герпесвирусных инфекций у детей, но мы отдаем себе отчет, что количество наблюдений пока недостаточно для того, чтобы делать какие-то глобальные выводы. Тем более, что таких пациентов нужно наблюдать в динамике, поскольку реактива-

ция персистентных возбудителей рассматривается рядом экспертов как одна из возможных причин long-COVID или постковидного синдрома. Очевидно, что эти сочетанные инфекции будут определять как длительность, так и качество жизни переболевших. Пока мы не имеем полного представления об этом новом явлении. Тем не менее, как показывает практика, таких пациентов становится все больше и больше. Изучение особенностей эпидемиологии, патофизиологии, клиники и отдаленных последствий (прогноза) помогут улучшить наше понимание сценариев коинфекции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>;

Раимова Ю.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1348-728X>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Поздняк В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Назарова О.А.

<https://orcid.org/0000-0001-9655-9316>

Нургата И.И.

<https://orcid.org/0000-0003-3813-3530>

Литература

1. Chen J., Song J., Dai L., Post S.R., Qin Z. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: a potential threat in the postpandemic era? // J Med Virol. — 2022. — Vol. 94. — P. 5103–5111. DOI: 10.1002/jmv.27994
2. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, № 5. — С. 162–166. DOI: 10.21508/1027-4065-201863-5-162-166
3. Margolis T.P., Elfman F.L., Leib D. et al. Spontaneous reactivation of herpes simplex virus type 1 in latently infected mouse sensory ganglia // J. Virol. — 2007. — Vol. 81. — P. 11069–11074. DOI: 10.1128/JVI.00243-07
4. Plosa E.J., Esbensen J.C., Fuller M.P., Weitkamp J.H. Cytomegalovirus infection // Pediatr Rev. — 2012. — Vol. 33 (4). — P. 156–163; quiz 163. DOI: 10.1542/pir.33-4-156 PMID: 22474112.
5. Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease // Annu Rev Immunol. — 2015. — Vol. 33. — P. 787–821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326 Epub 2015 Feb 11. PMID: 25706097.
6. Saade A., Moratelli G., Azoulay E., Darmon M. Herpesvirus reactivation during severe COVID-19 and high rate of immune defect // Infect Dis Now. — 2021. — Vol. 51 (8). — P. 676–679. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.07.005
7. Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. SARS-CoV-2 respiratory co-infections: incidence of viral and bacterial co-pathogens // Int J Infect Dis. — 2021. — Vol. 105. — P. 617–620. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.087
8. Chen T., Song J., Liu H., Zheng H., Chen C. Positive Epstein-Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // Sci Rep. — 2021. — Vol. 11 (1). — P. 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y
9. Xie Y., Cao S., Dong H. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with acute COVID-19 with Epstein-Barr virus reactivation // BMC Infect Dis. — 2021. — Vol. 21 (1). — P. 955. DOI: 10.1186/s12879-021-06638-y

УДК 578.834.11

Л.И. ЖМАЕВА^{1,2}, Е.Н. СЕРЕБРЯКОВА²¹Детская городская клиническая поликлиника №1, г. Челябинск²Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Состояние здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Контактная информация:**Жмаева Лилия Ильдаровна** — врач-педиатр, ассистент кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 454080, г. Челябинск, ул. Худякова, 25, **тел.:** +7-961-783-37-57, **e-mail:** liliya_khamitova-medicine@mail.ru

Пандемия SARS-CoV-2 явилась неблагоприятным фактором в сфере здравоохранения, повлияла на социально-экономическое состояние, привела к ухудшению качества жизни населения в стране и мире.

Цель исследования — оценить клиническую картину новой коронавирусной инфекции у детей, проживающих на территории г. Челябинск, а также охарактеризовать возможные патологические изменения органов и систем организма в течение 6 месяцев от начала заболевания.

Материал и методы. Организовано исследование детей с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в г. Челябинске на базе ГАУЗ «ДГКП № 1». Изучено течение болезни у 158 человек (75 девочек, 83 мальчика) и проспективное исследование методом сплошной выборки. У наблюдаемых детей с апреля 2020 по май 2022 гг. была установлена новая коронавирусная инфекция. Инфекция SARS-CoV-2 была обнаружена с помощью метода ПЦР с обратной транскрипцией. Изучены клинические симптомы, проведена оценка состояния здоровья детей в течение 6 месяцев после выявления новой коронавирусной инфекции.

Результаты. У детей в клинической картине инфекции SARS-CoV-2 преобладал катарально-респираторный синдром. Установлены следующие формы течения SARS-CoV-2: легкая форма ($n = 92$), среднетяжелая ($n = 56$), бессимптомная форма ($n = 10$). В период наблюдения за детьми в течение 6 месяцев был выявлен астенический синдром у 36 детей.

Выводы. Синдром астении стал лидирующим среди других изменений в состоянии здоровья наблюдаемых детей. Он был отмечен у 23% обследуемых, средняя длительность астенического синдрома составила 2 месяца.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, дети, астенический синдром.

(Для цитирования: Жмаева Л.И., Серебрякова Е.Н. Состояние здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 19–21)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-19-21

L.I. ZHMAEVA^{1,2}, E.N. SEREBRYAKOVA²¹Children's City Clinical Polyclinic no. 1, Chelyabinsk²South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

Health status of children after the new coronavirus infection

Contact details:**Zhmaeva L.I.** — pediatrician, Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 25 Khudyakov St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454080, **tel.:** +7-961-783-37-57, **e-mail:** liliya_khamitova-medicine@mail.ru

The SARS-CoV-2 pandemic has made a negative impact on the healthcare sector; it influenced the socio-economic state and worsened the quality of life in the country and all over the world. The purpose is to assess the clinical course of the new coronavirus infection in children living in Chelyabinsk and describe the possible pathological changes in their organs and systems during 6 months after SARS-CoV-2 infection.

Material and methods. The patients were examined at Children's City Clinic no. 1 in Chelyabinsk. The prospective study by continuous sampling method included 158 children (75 girls, 83 boys). SARS-CoV-2 infection was identified by PCR with reverse transcription in April 2020 — May 2022. The clinical symptoms were studied; the children's health status was assessed during 6 months after the SARS-CoV-2 detection.

Results. The most common clinical implication of SARS-CoV-2 in children was catarrhal respiratory syndrome. The mild form of new coronavirus infection was registered in 92 children, the moderate form in 56 children. The asymptomatic form of this infection was

found in 10 children. The most frequent change in the children's health status within 6 months after SARS-CoV-2 infection was asthenic syndrome in 36 children.

Conclusions. The most common change in health status within 6 months of observation in children was asthenic syndrome (23%) with the average duration of 2 months.

Key words: new coronavirus infection, children, asthenic syndrome.

(For citation: Zhmaeva L.I., Serebryakova E.N. Health status of children after the new coronavirus infection. Practical medicine. 2022. Vol. 20, №7, P. 19–21)

Конец 2019 г. стал отправной точкой в распространении нового коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), которая за короткий промежуток времени быстро распространилась во многих странах мира. Пандемия SARS-CoV-2 затронула все слои населения, привела к большим потерям в сфере здравоохранения, снизилось качество жизни взрослого и детского населения. Бессимптомное или легкое течение данной инфекции, низкий уровень смертности и госпитализации у детей играют важную роль в распространении SARS-CoV-2 и могут иметь значимые изменения в работе органов и систем [1–4].

Оценка особенностей течения и изменений состояния здоровья при инфицировании SARS-CoV-2 являются важной частью практической деятельности врача. Новая коронавирусная инфекция способствует развитию у человека мультиорганной патологии, которая может протекать бессимптомно либо приводить к летальному исходу. Поэтому в настоящее время уделяется особое внимание оценке изменений, происходящих в организме человека после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Изучение течения и последствий перенесенной инфекции SARS-CoV-2 даст возможность для разработки принципов наблюдения за детьми, перенесшими данную инфекцию [4, 5].

Цель исследования — оценить клиническую картину новой коронавирусной инфекции, установить возможные патологические изменения органов и систем организма детей в течение 6 месяцев от начала заболевания.

Материал и методы

Проведено обследование 158 детей (75 девочек, 83 мальчика) с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» и проспективное исследование методом сплошной выборки. У всех детей с апреля 2020 по май 2022 гг. была установлена новая коронавирусная инфекция. Инфекция SARS-CoV-2 обнаружена с помощью метода ПЦР с обратной транскрипцией. Лечение у детей проводилось амбулаторно на основании клинических рекомендаций. Проведен анализ данных из медицинских карт детей, опрос их родителей, изучен характер клинического течения новой коронавирусной инфекции, проведены оценка наличия и уровня синдрома астении у детей с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (у детей школьного возраста), комплексная оценка состояния здоровья детей в течение периода наблюдения — 6 месяцев. Статистическая обработка полученных данных была произведена с помощью программы Statistica 8, применили непараметрические методы. Для количественных данных рассчитывалась медиана (Me).

Результаты и обсуждение

Семейный очаг стал местом инфицирования новой коронавирусной инфекцией для всех наблюдаемых

детей. Отмечено преобладание мальчиков среди обследованных больных. Аналогичные результаты исследования детей с SARS-CoV-2 получены и другими авторами [4, 6–9].

Среди обследованных большую часть составили дети младшего школьного возраста ($n = 74$), далее — дошкольного возраста ($n = 46$), старшего школьного возраста ($n = 31$), реже всего отмечена инфекция у детей раннего возраста ($n = 7$). Средний возраст детей в нашем исследовании составил 11 лет (Me).

Разделение детей по группам здоровья было следующим: I группа здоровья ($n = 17$), II группа здоровья ($n = 84$), III группа здоровья ($n = 54$), IV группа здоровья была самой малочисленной ($n = 3$).

Имели хроническую патологию на момент заражения новой коронавирусной инфекцией 57 детей. Распространенной среди детей была патология ЛОР-органов и органов зрения. Тяжелая хроническая патология была выявлена у 3 детей.

Среди клинических проявлений коронавирусной инфекции у детей преобладал катарально-респираторный синдром (рис. 1). Максимальная длительность лихорадки у наблюдаемых детей (Me) составила 14 суток, средняя длительность лихорадки — 3 суток. Фебрильная температура зафиксирована у 66 детей, субфебрилитет — у 37 детей. У 33 детей с SARS-CoV-2 повышение температуры тела не было отмечено. Пиретическая температура зафиксирована у 22 детей. Отмечены следующие формы течения SARS-CoV-2: легкая форма ($n = 92$), среднетяжелая ($n = 56$) и бессимптомная ($n = 10$).

В течение 6 месяцев наблюдения за детьми, перенесшими SARS-CoV-2, получены следующие данные: наличие астенического синдрома отмечено у 36 детей, средняя длительность которого составила 2 месяца. Астенический синдром длился с максимальной продолжительностью до 5 месяцев. Основными проявлениями астенического синдрома у наблюдаемых детей были повышенная утомляемость после умственной нагрузки, ощущение физической слабости при умеренной физической нагрузке, напряженная головная боль и чувство физической слабости, повторяющиеся эпизодически, вне связи с физической нагрузкой, чувство сердцебиения, тревоги, периодические мышечные боли, не связанные с физической нагрузкой. Наличие изменений в состоянии здоровья детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которые относятся к синдрому астении, описаны в исследованиях других авторов [10, 11].

Были установлены и другие наиболее частые изменения в состоянии здоровья детей после перенесенной инфекции SARS-CoV-2: отмечено двукратное увеличение эпизодов острого респираторного заболевания у 11 детей и обострение хронической патологии ЛОР-органов — у 4 детей. Реже встречались выпадение волос ($n = 2$), функциональное



Рисунок 1. Клинические проявления коронавирусной инфекции у детей
Figure 1. Clinical manifestations of the new coronavirus infection in children

расстройство желудочно-кишечного тракта ($n = 2$) и длительное повышение температуры до субфебрильных показателей ($n = 2$).

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота постковидного синдрома составляет от 10 до 35%. Симптомы данного состояния могут варьировать от легких функциональных нарушений до тяжелой патологии — хроническая болезнь почек, легочная гипертензия, сахарный диабет и даже инсульт, которые могут привести к инвалидизации, поэтому наблюдение за пациентами с SARS-CoV-2 должно быть мультидисциплинарным с участием врачей других специальностей.

Выводы

Новая коронавирусная инфекция у детей в период с апреля 2020 по май 2022 гг. протекала большей частью в легкой форме. Характерной особенностью клинической картины инфекции SARS-CoV-2 у детей явился катарально-респираторный синдром. В период наблюдения астенический синдром стал наиболее частым изменением в состоянии здоровья детей и продлился 2 месяца. Были отмечены двукратное увеличение эпизодов острого респираторного заболевания и обострение заболеваний ЛОР-органов в течение 6 месяцев наблюдения. В течение этого периода зафиксированы также изменения со стороны других органов и систем организма у наблюдаемых детей. Своевременные диагностика и лечение патологических состояний в организме при инфекции могут предотвратить осложнения и инвалидизацию населения.

Жмаева Л.И.

<https://orcid.org/0000-0003-1726-4208>

Серебрякова Е.Н.

<https://orcid.org/0000-0002-4692-4802>

Литература

1. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (3). DOI: 10.15690/pf.v17i3.2121
2. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (2). — С. 103–118. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2096
3. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — № 19 (2). — С. 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2105
4. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф. и др. Коронавирусная инфекция у детей в Омской области // Детские инфекции. — 2020. — № 19 (4). — С. 30–33. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33
5. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В. и др. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Acta biomedica scientifica. — 2021. — № 6 (2). — С. 58–62. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6
6. Мартынова Г.Л., Строганова М.А., Богвилене Я.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярск // Лечение и профилактика. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 5–12.
7. Мескина Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2020. — № 97 (3). — С. 202–215. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-2
8. Мескина Е.Р., Хадисова М.К., Сташко Т.В. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей в Московской области: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты // Альманах клинической медицины. — 2021. — № 49 (3). — С. 207–218. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-032
9. Шахмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. — 2021. — № 20 (2). — С. 5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
10. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — № 121 (4). — С. 152–158. DOI: 10.17116/jnevro2021121041152
11. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19 // Acta Paediatr. — 2021. — Vol. 110 (3). — P. 914–921. DOI: 10.1111/apa.15673 Epub 2020 Dec 3.

УДК 616.34: 616.61

О.В. БОРИСОВА, Е.В. БОЙКО

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы)

Контактная информация:

Борисова Ольга Вячеславовна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, **тел.:** +7 (846) 374-10-04 (4696), **e-mail:** o.v.borisova@samsmu.ru

В статье рассматривается одно из основных осложнений при острых кишечных инфекциях у детей — острое повреждение почек (ОПП), которое нередко является жизнеугрожающим состоянием, возникающим в связи с острой утратой функции почек. В дальнейшем у таких пациентов может сформироваться хроническая болезнь почек.

Проанализированы основные патогенетические аспекты данного осложнения у детей и механизмы его развития, показана частота встречаемости по данным разных авторов. Транзиторное нарушение функции почек имеет место у 21,9–41,6% детей с острыми кишечными инфекциями. Гемолитико-уремический синдром является ведущей причиной ренальной острой почечной недостаточности у детей до 3 лет. Представлены аспекты диагностики ОПП на современном этапе, включая эндогенные маркеры для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Показана важность ранней диагностики ОПП, обоснована необходимость внедрения новых стандартизированных критериев расчета СКФ.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, острое повреждение почек, дети.

(Для цитирования: Борисова О.В., Бойко Е.В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 22–27)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-22-27

O.V. BORISOVA, E.V. BOYKO

Samara State Medical University, Samara

Acute kidney injury as a complication of intestinal infections in children (literature review)

Contact details:

Borisova O.V. — MD, Professor, Head of the Department of Children's Infections**Address:** 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099, **tel.:** +7 (846) 374-10-04 (4696), **e-mail:** o.v.borisova@samsmu.ru

The article discusses one of the main complications in acute intestinal infections in children — acute kidney injury (AKI), which is often a life-threatening condition that occurs due to acute loss of kidney function. In the future, these patients may develop chronic kidney disease.

The main pathogenetic aspects of this complication in children and the mechanisms of its development are analyzed; the frequency of occurrence is shown according to the data of different authors. Transient renal dysfunction occurs in 21.9–41.6% of children with acute intestinal infections. Hemolytic uremic syndrome is the leading cause of acute renal failure in children under 3 years of age. Aspects of the AKI diagnosis at the present stage are presented, including endogenous markers for assessing the glomerular filtration rate (GFR). The importance of early diagnosis of AKI is shown, and the need to introduce new standardized criteria for calculating GFR is substantiated.

Key words: acute intestinal infections, acute kidney injury, children.

(For citation: Borisova O.V., Boyko E.V. Acute kidney injury as a complication of intestinal infections in children (literature review). Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 22–27)

Одной из актуальных проблем современного общества остаются острые кишечные инфекции, (ОКИ) или по терминологии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «диарейные болезни», при которых ведущим является острый диарейный синдром [1]. Так, по оценке ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,7 млрд случаев детской диареи во всем мире, которая приводит к смерти 535 тыс. детей в возрасте до 5 лет [2].

На территории Российской Федерации, исходя из данных официальной статистики, ежегодно регистрируют около 500 тыс. заболеваний, сопровождающихся диареей. Примерно 60% из них приходится на долю детей [3]. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.» содержит актуальную информацию о заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), которая в 2021 г. составила 343,85 случаев на 100 тыс. населения после резкого снижения в 2020 г. (289,16 случаев на 100 тыс.) на фоне строгого соблюдения противоэпидемических мероприятий, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции. При этом в 66,1 % случаев (227,43 на 100 тыс. населения) этиология заболевания не была установлена [4]. В Самарской области, как и в целом по Российской Федерации, острые кишечные инфекции — четвертая причина смерти среди детей младше 5 лет [5].

На сегодняшний день распространенность ОКИ — один из важнейших индикаторов социального и санитарного благополучия [6]. Острые кишечные инфекции занимают лидирующее место в структуре инфекционных заболеваний, уступая лишь респираторным инфекциям. Однако реальная заболеваемость в России, по мнению экспертов, в 3–5 раз выше официальной статистики. Это обусловлено значительной долей стертых и легких форм, лечение которых в подавляющем большинстве случаев осуществляют в домашних условиях [6, 7]. Так, по данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации по-прежнему наблюдается устойчивый рост показателя заболеваемости ОКИ со средним ежегодным приростом 6–7% [6, 7], а число ежегодно регистрируемых случаев у детей в возрасте от 0 до 17 лет составляет от 790 до 1874 тыс. в год, большая часть из которых приходится на долю детей раннего возраста [8]. Именно поэтому в структуре детской инфекционной патологии острым кишечным инфекциям отведено особое место. ОКИ — это не только одна из ведущих причин госпитализации, но и высокая вероятность развития жизнеугрожающих состояний и осложнений (миокардиты, энцефалиты, острое повреждение почек, шок и т. д.), причина формирования широкого спектра хронической гастроинтестинальной патологии (функциональная диарея, функциональные нарушения гепатобилиарного тракта, синдром раздраженного кишечника и др.), а также мощнейший фактор дестабилизации и нарушения формирования микробиоты желудочно-кишечного тракта, аллергенной и антигенной сенсibilизации организма, приводящей к реализации атопического фенотипа и дебюту аллергических заболеваний [1].

В течение последнего десятилетия достигнуты значительные результаты в понимании этиологии, эпидемиологии и патогенеза ОКИ, вызываемых широким спектром возбудителей, разработаны современные методы лечения и диагностики. Однако, несмотря на все научные достижения, данная нозо-

логия остается пятой ведущей причиной потерянных лет жизни во всем мире [5].

ОКИ — группа заболеваний с разнообразной этиологией, но со сходными эпидемиологическими и клиническими проявлениями. Значительная часть исследований последних лет доказывают превалирующую роль вирусных агентов в этиологической структуре ОКИ [9]. В нашей стране лидирующее место занимают ОКИ ротавирусной и норовирусной этиологии, вариабельность которых достигает от 20 до 70% в зависимости от региона и степени доступности современных методов лабораторной диагностики [10].

Вирусные ОКИ имеют широкое круглогодичное распространение, однако сезонный максимум заболеваемости наблюдается в зимне-весенний период. Существенно меньшую долю в этиологической структуре занимают бактериальные ОКИ, которые в последние годы все чаще протекают в виде микст-инфекций. Атипичность клинических проявлений обуславливает необходимость изменения общепринятой тактики ведения пациентов, поиска новых прогностически значимых маркеров критических состояний, одним из которых у детей является поражение почек [10]. Имеющиеся сведения касаются главным образом развития постдиарейного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), затрагивая в основном детей с тяжелым течением заболевания. При этом не уделяется должного внимания детям с легкими и среднетяжелыми формами инфекций, возможные осложнения которых можно было бы выявить еще на ранних доклинических этапах [10]. В исследовании Kaddourah A. и соавт. (2017) из 4683 пациентов отделения интенсивной терапии острое повреждение почек (ОПП) в соответствии с критериями KDIGO было диагностировано у 1261 пациента в возрасте от 3 месяцев до 25 лет (26,9%), одной из ведущих причин ОПП было обезвоживание. В течение 28 дней среди данных пациентов отмечалась смертность 11% [11]. Согласно данным Парфенчик И.В. (2018), среди детей с острыми кишечными инфекциями, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации, у 21,9% отмечалась преренальная, у 9,8% — ренальная почечная недостаточность. Также на догоспитальном этапе у данных пациентов в 65% случаев обнаруживалось относительное снижение диуреза, а на госпитальном этапе у 28,5% больных встречалась олигурия, у 3,3% — анурия [12]. По данным Копачевской К.А. с соавт. (2019), отклонения наблюдались и в функции мочевыделительной системы. Так, у 15,3% детей с кишечными инфекциями в остром периоде заболевания в общем анализе мочи была диагностирована оксалатурия, у 14,7% — уратурия, у 13,3% — ацетонурия, у 10% — бактериурия, у 8,3% — лейкоцитурия, у 7,7% — протеинурия, у 4,3% — микрогематурия, у 2,6% — глюкозурия [13].

Таким образом, нарушения функции почек у детей при ОКИ варьируют от субклинических форм до развития тяжелых, жизнеугрожающих состояний.

Этиопатогенетические аспекты острого повреждения почек при кишечных инфекциях у детей

В 2004 г. на конференции Acute Kidney Injury Network (Амстердам) представители нефрологических обществ всего мира предложили использовать термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury) вместо термина «острая почечная недостаточность» [14], так как зачастую острое

повреждение почечной паренхимы обусловлено не только ренальными (почечными), но в одинаковой мере -пре и постренальными факторами. Новая номенклатура подчеркивает факт того, что ОПП существует в непрерывном режиме, зачастую признавая острое снижение функции почек вторичным по отношению к травме, которая вызывает функциональные и/или структурные изменения в почках, и чем серьезнее повреждение, тем большая вероятность неблагоприятного исхода [15].

Острое повреждение почек — патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [16]. В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие одного из следующих критериев: нарастание $\text{Scr} \geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или нарастание $\text{Scr} \geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 суток, или темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч [16, 28].

Данное состояние достаточно часто связано с непосредственным ухудшением исхода заболевания. А статистика по распространенности ОПП среди детей с ОКИ недостаточна. Наиболее значимое исследование было проведено Bradshaw C. et al. (2019) на когорте из 113 195 детей, находившихся на стационарном лечении с диареей различной этиологии. 1,0, 0,6 и 0,8% — средняя частота ОПП у детей, госпитализированных с диарейным заболеванием, для инфекционной, неинфекционной и любой диареи соответственно. Наиболее высокая частота ОПП, требующая диализа, встречалась у пациентов с инфекционной диареей (0,04 против 0,01% для инфекционной и неинфекционной диареи соответственно; $p = 0,02$) [10]. Как при инфекционных, так и при неинфекционных диарейных заболеваниях вероятность развития ОПП увеличивается с возрастом. Также, по мнению Гребенкиной Е.Ю. и соавт. (2020), часто причиной данного осложнения являются позднее обращение за медицинской помощью и недостаточное количество лабораторных маркеров на ранних этапах заболевания [10].

В этиопатогенетическом плане ОПП рассматривают как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, в первую очередь в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции, с последующими нарушениями системного гомеостаза. Особую роль играют сроки появления дисфункции почек после неблагоприятного воздействия или развития острого заболевания (в том числе заболевания почек). Условно принято, что появление острой дисфункции почек после воздействия повреждающего фактора должно происходить от 0 до 48 ч — это критический срок, необходимый для регистрации гиперкреатинемии (повышение креатинина сыворотки запаздывает по отношению к повреждению). Критерий 48 ч принят для того, чтобы констатировать факт свершившегося ОПП («устоявшегося» ОПП). В том случае, если ОПП возникает и полностью разрешается в течение 48 ч, следует говорить о полном и быстром разрешении ОПП. Кроме того, данный критерий позволяет дифференцировать два различных

эпизода ОПП (возможно, разной этиологии) [17]. В различных клинических ситуациях этот срок может существенно меняться. И в каждом конкретном случае решение вопроса должно приниматься индивидуально.

Причины ОПП подразделяются на три основные группы: 1) преренальные (связанные с гипоперфузией почек); 2) ренальные (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа — внутривисцеральных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция); 3) постренальные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи) [16]. Механизмы развития ОПП и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повреждении разных компартментов почки могут пересекаться. Поэтому четкого разграничения между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую не удается найти. Например, преренальное ОПП может привести к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН) и перейти в ренальное ОПП [16]. Основные причины ОПП представлены в табл. 1.

У детей острое повреждение почек вследствие ОКИ проявляется снижением объема циркулирующей крови за счет дегидратации, вызванной рвотой и диареей [18]. Данное состояние приводит к ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По данным литературы, в остром периоде ОКИ у 41,6% детей имеет место транзиторное нарушение функции почек, которое купируется благодаря инфузионной терапии в течение первых суток [18]. При генерализованных (септических) формах некоторых ОКИ может развиться ренальное ОПП. Причиной ренальной острой почечной недостаточности у 75% детей является типичный гемолитико-уремический синдром [10].

Согласно данным последних лет, у детей, имевших в анамнезе ОПП, в большем проценте случаев обнаруживается хроническая почечная дисфункция [10]. Протеинурии, гипертонии и хроническая болезнь почек (ХБП) встречаются чаще среди пациентов (до 60% детей), перенесших ОПП, чем в целом в популяции [10, 19]. Одной из главных причин этого является недостаточность сведений о возможностях развития ОПП у детей с ОКИ легкой и средней степени тяжести. Диагностика ОПП на ранних стадиях может значительно улучшить прогноз для пациента, поскольку позволит врачам своевременно начать терапию [17].

Аспекты диагностики острого повреждения почек на современном этапе

Золотым стандартом диагностики острого и хронического повреждения почек является определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [16, 28]. Оценка СКФ у детей необходима не только для предупреждения хронических заболеваний, но и для адекватного дозирования лекарственных препаратов, определения степени их токсичности. СКФ отображает скорость прохождения жидкости через гломерулярную мембрану и зависит от скорости кровотока через почечные артерии [20]. Абсолютная СКФ (мл/мин) у взрослых значительно выше, чем у детей. Для стандартизации различия в размере тела СКФ у детей нормализуется к площади поверхности тела взрослого человека (то есть $1,73 \text{ м}^2$) и выражается в мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Помимо почечного кровотока, еще одним важным фактором, определяющим СКФ, является число функционирующих нефронов. В период внутриутробного развития

Таблица 1. Причины острого повреждения почек [Rahman M. et al., 2021]
Table 1. Causes of acute kidney injury [Rahman M. et al., 2021]

Тип ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит объема циркулирующей крови	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Инtrarенальная вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	Гломерулонефрит
	Внутритканевой	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, Сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества)
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки
Постренальное	Инtrarенальная обструкция	Мочекаменная болезнь, гифы грибов, опухоли
	Экстраренальная обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы

нефроны образуются вплоть до 32–36 недель беременности. Хотя доношенные новорожденные имеют такое же число нефронов, как и взрослые, их СКФ составляет всего около 20 мл/мин/1,73 м², в то время как у взрослых этот показатель равен 90–170 мл/мин/1,73 м². В первые недели жизни созревание нефронов приводит к быстрому росту СКФ. К возрасту 1–2 лет СКФ достигает уровня взрослых [20].

Все маркеры для измерения СКФ делятся на две основные группы — экзогенные и эндогенные. К первым относятся инулин, йогексол, йоталамат и некоторые радионуклиды хрома и технеция, вторая группа включает креатинин и цистатин С [21, 23]. Идеальным маркером СКФ является тот маркер, который фильтруется через клубочек на 100%, не

реабсорбируется и не секретируется в проксимальных или дистальных отделах нефрона [21, 23].

Лабораторным «золотым стандартом» экзогенного маркера для оценки СКФ до недавнего времени считался клиренс инулина [21]. В клинической практике это исследование является дорогостоящим и достаточно трудоемким процессом. На замену были введены другие экзогенные маркеры фильтрации, такие как йогексол, диэтилентриаминпентауксусная кислота технеция-99m (^{99m}Tc-DTPA) и йоталамат. Йогексол может быть измерен в сыворотке, плазме и моче с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), жидкостной хроматографии, tandemной масс-спектрометрии (LC-MS / MS) и рентгенофлуоресценции. Было пока-

зано, что СКФ, измеренная по плазменному клиренсу йогексола, хорошо коррелирует с показателем, измеренным по клиренсу инулина [22]. Однако из-за таких недостатков, как радиационное облучение, стоимость и трудоемкость при надлежащем обращении с радиоактивными материалами и их утилизации, наметилось движение к переходу на нерадиоактивные изотопы. В результате нерадиоактивный иоталамат, измеренный методом ВЭЖХ или ЖК-МС/МС, в значительной мере заменил радиоактивный и продемонстрировал такие преимущества, как более низкая стоимость, простота подготовки образца и предотвращение радиационного облучения [20, 24]. Несмотря на все достоинства, вышеперечисленные методики не нашли применения в детской практике, поскольку требуют неоднократного забора крови и катетеризации мочевого пузыря, что у детей является трудновыполнимым процессом.

Оценка скорости клубочковой фильтрации с помощью формул, основанных на определении эндогенных маркеров сыворотки крови, имеет важное значение в детском возрасте [20]. Идеальный эндогенный маркер для оценки СКФ должен иметь следующие свойства: постоянство скорости образования, свободное прохождение через мембрану клубочков, экскреция исключительно путем клубочковой фильтрации, точность определения с помощью автоматических анализов, независимость от внепочечных факторов (роста, массы тела, диеты, физической активности, медикаментов и др.), быть экономически выгодным. Несколько эндогенных маркеров подходит под большинство критериев: креатинин, цистатин С, β -трейс протеин, β 2-микроглобулин [20].

В настоящее время наиболее используемым эндогенным маркером для оценки СКФ является сывороточный креатинин. Данный маркер — это физиологически инертное вещество, не связанное с белком, которое полностью выделяется из организма почками путем клубочковой фильтрации [24]. На концентрацию креатинина в сыворотке крови влияют общий метаболизм, объем поперечно-полосатой мышечной ткани, функция печени, а также диета [24]. Так, например, средняя скорость образования креатинина выше у молодых лиц, мужчин и у лиц негроидной расы. Мышечное истощение также приводит к снижению концентрации креатинина в сыворотке у пациентов с белково-энергетической недостаточностью при хронической почечной недостаточности (ХПН). Следует отметить, что при рождении у детей (в особенности у недоношенных) первоначальная концентрация креатинина обусловлена не столько собственной продукцией, сколько объемами, накопленными в пренатальном периоде при передаче от матери через плаценту [25]. Пик концентрации сывороточного креатинина определяется на 5–6 сутки жизни с последующим постепенным снижением [26, 27]. Получается, что перечисленные особенности циркуляции креатинина в сыворотке крови затрудняют измерение СКФ у новорожденных детей. Следовательно, использование креатинина в качестве маркера СКФ достаточно ограничено как минимум тем, что он не чувствителен к легкому и умеренному снижению СКФ, зависит от пола, возраста, расы, уровня метаболизма, диеты и принимаемых лекарственных средств [29].

На сегодняшний день имеется необходимость внедрения новых стандартизированных критериев расчета СКФ у детей с подозрениями на нарушения

почечной функции, особенно у пациентов из групп риска (новорожденные, пациенты со сниженной / повышенной массой тела или мышечной массой, онкобольные и др.) [20]. Filler G., Lee M. (2018) отмечают, что данные пациенты часто имеют сопутствующие заболевания, требующие более пристального внимания к оценке состояния работы почек, неверная интерпретация СКФ которых может иметь значительные последствия [30].

Выводы

Таким образом, в настоящее время используется термин острое повреждение почек вместо термина «острая почечная недостаточность». В детской практике ведущие причины развития ОПП делятся на три основные группы: преренальные, ренальные, постренальные. Патогенез нарушения функции почек при острых кишечных инфекциях у детей заключается в снижении объема циркулирующей крови за счет дегидратации, вызванной потерей жидкости со рвотой и диареей.

Частота встречаемости данного осложнения у детей по данным различных авторов составляет 26,9–31,7% среди пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации; при этом сохраняется высокая летальность — до 11%. Важно отметить, что в остром периоде ОКИ у 41,6% детей есть транзиторное нарушение функции почек, которое купируется благодаря инфузионной терапии в течение первых суток.

Анализ литературы показал, что имеющиеся маркеры определения СКФ малоинформативны и не затрагивают пациентов на ранних доклинических этапах. Во всем мире происходит активная попытка внедрения новых эндогенных маркеров в практическую деятельность. Однако в настоящее время имеется недостаточное количество работ по использованию их в педиатрии.

Важным аспектом по-прежнему остается профилактика перехода ОПП в ХБП, а также замедление прогрессирования хронического заболевания почек.

Борисова О.В.

<https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>

Бойко Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7876-3807>

Литература:

1. Murray C.J., Vos T., Lozano R., et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 2197–2223. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4
2. World Health Organization. Diarrhoeal disease. — 2017. — URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (дата обращения 31.08.2022).
3. Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии // *ВСП*. — 2014. — №3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-kishechnye-infektsii-u-detey-v-praktike-pediatra-vozmozhnosti-dagnostiki-i-terapii> (дата обращения: 27.10.2022).
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.» [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>
5. Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В. и др. Значение цистатина С и различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации в оценке нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями // *Альманах клинической медицины*. — 2021. — Т. 49, № 3. — С. 197–206.

6. Лобзин Ю.В., Коновалова Л.Н., Скрипченко Н.В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации // Медицина экстремальных ситуаций. — 2017. — Т. 60, № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-infektsionnoy-zabolevaemosti-u-detey-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 28.09.2022).
7. Миндлина А.Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России // Вестник РАМН. — 2010. — № 11. — С. 30–33.
8. Отчет референс-центра по мониторингу возбудителей острых кишечных инфекций (РЦКИ) за 2021 г. [Электронный ресурс]. — URL: <https://epid-oki.ru/files/reports/rcki/2021-1.pdf>
9. Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 3, № 5. — С. 26–29.
10. Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В. и др. Развитие острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — Т. 15, № 5. — С. 118–125. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-118-125
11. Kaddourah A., Basu R.K., Bagshaw S.M., et al. Aware Investigators // Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. — 2017 — Vol. 376 (1). — P. 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoA1611391
12. Парфенчик И.В. Диагностика и прогнозирование развития острой почечной недостаточности у детей при острых кишечных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск. — 2018. — С. 26.
13. Копачевская К.А., Молочный В.П., Заварцева Л.И. Патологические изменения мочевого осадка при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста // Евразийский союз ученых. — 2019. — Т. 10, № 67. — С. 17–20. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.67.344
14. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных // ПМ. — 2011. — № 53. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-pochechnaya-nedostatochnost-u-novorozhdennyh-1> (дата обращения: 5.08.2022)
15. Zaccaria Ricci, Claudio Ronco. Kidney diseases beyond nephrology: intensive care // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2008. — Vol. 23. — P. 820–826. DOI: <https://10.1093/ndt/gfn044>
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Острое повреждение почек (ОПП)» [Электронный ресурс]. — URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
17. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Ч. 1. // Нефрология. — 2020. — Т. 24, № 1. — С. 67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95.
18. Парфенчик И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций // Журнал ГрГМУ. — 2018. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detey-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnykh-infektsiy> (дата обращения: 27.10.2022).
19. Cleto-Yamane T.L., Gomes CL.R., Suassuna J.H.R. et al. Acute Kidney Injury // Epidemiology in pediatrics. — 2019 — Vol. 41 (2). — P. 275–283. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127
20. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л. и др. Эндogenous маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 30, № 4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endogennyye-markery-otsenki-skorosti-kлубochkovoy-filtratsii-u-novorozhdennyh-i-detey-pervogo-goda-zhizni> (дата обращения: 23.08.2022).
21. Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы // Педиатрическая фармакология. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 218–223. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1901
22. Rasheda Amin et al. Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease. — 2021. — P. 167–228.
23. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология: пер.с англ. / под ред. В.И. Кобрина. — М.: Логосфера, 2008. — С. 366.
24. denBakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. — 2018. — Vol. 55 (3). — P. 163–183.
25. Rodieux F., Wilbaux M., van den Anker J.N., Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children // Clin Pharmacokinetics. — 2015. — Vol. 54 (12). — P.1183–1204. DOI: 10.1007/s40262-015-0298-7
26. Bueva A, Guignard J.P. Renal function in preterm neonates// Pediatr Res. -1994.-Vol. 36(5). -P.572–577. DOI: 10.1203/00006450-199411000-00005.
27. Rudd P.T., Hughes E.A., Placzek M.M. et al. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life // Arch Dis Child. — 1983. — Vol. 58 (3). — P. 212–215.
28. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // Nephron Clin Pract. — 2012. — Vol. 120 (4). — P. 179–184. DOI: 10.1159/000339789
29. Matsuki M., Tanaka T., Maehana T. et al. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis // Clin. Exp. Nephrol. — 2017. — Vol. 21 (5). — P. 852–857.
30. Filler G., Lee M. Educational review: measurement of GFR in special populations // Pediatr. Nephrol. — 2018. — Vol. 33 (11). — P. 2037–2046.

УДК 616-053.7

С.В. МАЛЬЦЕВ¹, Г.Ш. МАНСУРОВА²¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, г. Казань

Современные проблемы состояния здоровья подростков

Контактная информация:**Мальцев Станислав Викторович** — д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ и РТ, профессор кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского**Адрес:** 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, корп. 1, **тел.:** +7-905-314-40-28, **e-mail:** maltc@mail.ru

За последние десятилетия отмечаются неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья подростков. По данным официальной статистики, значительно изменились показатели, характеризующие заболеваемость детей подросткового возраста, остаются тревожными показатели смертности и инвалидности. В статье обсуждаются вопросы физического, нервно-психического, репродуктивного здоровья подростков, способность адаптации к целому комплексу неблагоприятного влияния семейных, социальных факторов в этот критический период развития человека. Изложены актуальные вопросы медицинского обеспечения в школах.

Ключевые слова: подростки, питание, заболеваемость, физическое развитие, инвалидность, смертность.

(Для цитирования: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Современные проблемы состояния здоровья подростков. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 28–33)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-28-33

S.V. MALTSEV¹, G.SH. MANSUROVA²¹Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow²Kazan (Volga) Federal University, Kazan

Health status of children after the new coronavirus infection

Contact details:**Maltsev S.V.** — MD, Professor, Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speranskiy**Address:** 2/1 Barrikadnaya St., building 1, Moscow, Russian Federation, 123995, **tel.:** +7-905-314-40-28, **e-mail:** maltc@mail.ru

In the recent decades, negative trends in adolescents' health are being marked. According to official statistics, the indices characterizing incidence in schoolchildren have significantly changed; the indices of mortality and disability remain alarming. The article discusses the problems of physical, neuro-mental, reproductive health of adolescents, ability to adapt to a complex of unfavorable impacts of family and social factors in this critical period of human development. Topical issues of medical provision at schools are considered.

Key words: adolescents, nutrition, incidence, physical development, disability, mortality.

(For citation: Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Modern problems of adolescents' health. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 28–33)

Процесс развития общества во многом определяется уровнем популяционного здоровья подростков, который оказывает значимое влияние на здоровье нации в целом и формирует ее культурный, интеллектуальный, производственный и репродуктивный потенциал. На долю молодых людей в возрасте 10–24 лет приходится более 25% жителей Земли, что составляет около 1,8 млрд человек [1].

По определению ВОЗ, подростковый возраст — это период роста и развития человека, который следует после детства и длится до достижения зрелого возраста, то есть с 10 до 19 лет [1, 2]. Переход от детского к подростковому возрасту сопровождается активизацией физического, полового, сексуального и психосоциального и развития. По характерным бурным темпам роста и изменениям в организме подростковый период уступает лишь темпам роста и изменениям, происходящим в грудном возрасте. Подростковый возраст охватывает период полового созревания, однако не ограничивается им, поскольку физическое становление происходит гораздо быстрее, чем психологическое, продолжительность этого периода может варьировать в зависимости от множества эндогенных и экзогенных факторов, времени, культуры и социально-экономической ситуации [3, 4]. Подростковый возраст является не только периодом бурного роста и огромного потенциала, но и временем значительных рисков, когда мощное влияние оказывает социальная среда.

Большинство подростков считают себя здоровыми. Вместе с тем в мире каждый год преждевременно умирает 2,6 млн человек в возрасте от 15 до 24 лет вследствие несчастных случаев, самоубийств, в результате болезней, ранней беременности и насилия [5].

В современной педиатрии проблемы здоровья подростков занимают лидирующие позиции.

Так, по мнению главного педиатра МЗ РФ акад. А.А. Баранова, до 80% выпускников школ имеют ограничения в выборе профессии по состоянию здоровья, установлена непригодность к освоению тяжелых и напряженных нагрузок, свойственных военным профессиям, при этом у подростков к 18 годам не завершились процессы формирования личности. У них отмечается низкая устойчивость к стрессам, нет навыков общения со старшими, подростки не готовы к исполнению воинского долга [6].

На протяжении последних лет сохраняются стойкие неблагоприятные тенденции состояния здоровья подростков в РФ. Отмечается рост заболеваемости по ряду классов патологии [7]. Наибольший рост показателей выявлен по частоте новообразований, психозов, болезней крови и анемии, сахарного диабета и ожирения (табл. 1).

Вклад в состояние подростковой заболеваемости вносит образ жизни (30%), доступность и качество медицинской помощи (30%), социально-экономические факторы, такие как образование, занятость, доходы, безопасность, поддержка семьи (30%), влияние окружающей среды (10%), к которым относится качество воды и продуктов питания, условия труда, обучения и проживания [9]. Лабильность гомеостаза в пубертатном периоде приводит к учащению нервных и эндокринных расстройств, снижению адаптации к воздействию внешней среды.

Семейные и социальные проблемы оказывают выраженное влияние на здоровье подростков и их способность к адаптации. Наиболее значимыми из них являются: конфликтная семья (54%), жестокое обращение (36%), пьянство родителей (30%), неполная семья (46%), плохие материально-бытовые условия (28%), незащищенность в семье (22%) [10].

Таблица 1. Рост первичной заболеваемости подростков 15–17 лет в РФ за 15 лет [8]
Table 1. Growth of initial incidence among adolescences of 15–17 y. o. in Russian during 15 years [8]

Заболевания	2005	2020	Рост в %
Все болезни	111 451,9	121 889,0	+9,4
Новообразования	312,9	464,1	+48,3
Болезни нервной системы	3068,5	3164,8	+3,1
Психозы	148,2	207,2	+39,8
Болезни глаз	4645,6	4722,8	+1,7
Болезни крови / анемии	673/600,2	823,9/743,9	+22,4/23,9
Болезни органов пищеварения	5945,3	6235,9	+4,9
Сахарный диабет / ожирение	15,7/289,2	32,1/708	+204,5/244,8
Травмы, отравления	12 118	13 939	+15,0

Одним из ведущих критериев здоровья подростков является уровень и гармоничность их физического развития. Публикации последних лет подтверждают актуальность непрерывного мониторинга физического здоровья подростков. В 17-летнем возрасте современные юноши имеют показатели мышечной силы на 10 кг, а девушек на 7 кг ниже, чем школьники 1980-х гг. Так, по нашим данным, среди 621 юноши от 10 до 18 лет 50,9% имели индекс массы тела (ИМТ) ниже 18, а среди 376 девушек того же возраста этот показатель составил 57,4%.

Избыточная масса тела современных подростков выявляется чаще, чем 30 лет назад. Установлено, начиная с 1980-х гг. прошлого столетия среди московских школьников имеется четкая тенденция к росту частоты избытка массы с 6,6 до 11,2% [6]. Причем частота ожирения среди юношей выше, чем среди девушек. Одной из самых актуальных причин является снижение физической активности. Исследование занятости вне школы продемонстрировало, что с возрастом увеличивается количество мальчиков, не посещающих дополнительные занятия физической культурой и спортом с 11,0% в младших классах до 30,4% в средних классах [11]. Эксперты Испанского национального центра сердечно-сосудистых исследований провели обследование 1200 детей в возрасте от 12 до 16 лет, при котором было обнаружено, что 14-летние дети, которые спали менее 7 ч в сутки, на 72% чаще имели ИМТ более 25, чем те, кто спал более 8 ч, и на 70% чаще страдали ожирением [12, 13]. Недостаток сна приводит к активной выработке организмом грелина, так называемого «гормона голода». Его высокий уровень стимулирует аппетит и повышает риск ожирения [14, 15].

Среди медико-социальных и экономических проблем, связанных со здоровьем подростков, имеющих важное общегосударственное значение, особое место принадлежит вопросам инвалидности. В 2020 г.

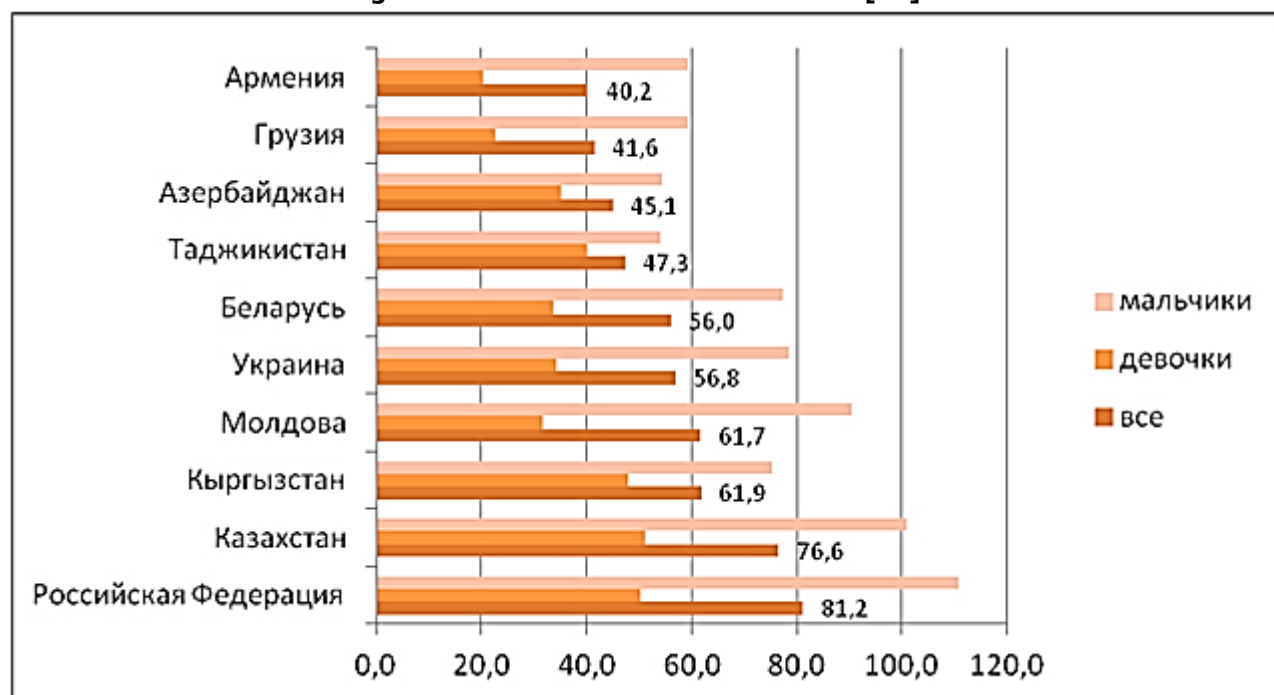
в РФ признаны инвалидами более 621 100 детей. Если к оценке тяжело больных детей использовать более широкие Европейские критерии признания ребенка инвалидом, то их число увеличится еще на 300 тыс. человек. Таким образом, фактически в России почти 1 млн детей-инвалидов, из их числа 57% — подростки. Рост числа инвалидов среди подростков по всем группам заболеваний увеличился на 10,5%. Среди них прирост по новообразованиям составил 50%, по болезням крови — 25%, по болезням эндокринной системы — 74%, по сахарному диабету — 211%, по болезням нервной системы — 26 %, по психическим расстройствам — 28% [6, 8].

Последнее десятилетие серьезные опасения вызывает подростковая смертность. За год в России умирает примерно от 7 до 8 тыс. подростков. Более 70% случаев связаны с травмами, отравлениями, новообразованиями, болезнями системы кровообращения. Подростковая смертность в РФ остается стабильно высокой и превышает смертность в большинстве стран Европы и СНГ (табл. 2) [16, 17].

За 10 лет в Петербурге увеличилась смертность от онкологических заболеваний среди детей и подростков. Так, за 10 лет показатель смертности от рака детей в возрасте 10–14 лет увеличился на 679,3%. [18]. Если в 2008 г. на 100 тыс. населения приходилось 0,6 таких случаев, то в 2017 г. — уже 4,5. На 200% увеличился показатель смертности среди подростков 15–19 лет. В 2008 г. на 100 тыс. населения было зафиксировано 1,3 случая смертности от онкологических заболеваний, а в 2017 — 3,9.

Ведущими причинами смерти в подростковом возрасте являются утопления, убийства и дорожно-транспортные происшествия. За первое полугодие 2020 г. было зарегистрировано 4052 ДТП с участием детей-пассажиров, в которых погибли 153 и ранены 4767 несовершеннолетних (данные МВД РФ, 10.08.2021).

Таблица 2. Показатели смертности подростков в различных странах [17]
Table 2. Death rates among adolescents in different countries [17]





В структуре насильственной смерти около 25% занимают суициды. Самоубийство — основная причина смерти среди лиц в возрасте от 15 до 24 лет. По количеству суицидов подростков Россия занимает одно из первых мест в мире. Количество суицидальных попыток, совершенных несовершеннолетними за последние 10 лет, увеличилось более чем в 2 раза (с 33 случаев в 2009 г. до 70 в 2018 г.). Смертность от самоубийств среди несовершеннолетних в 2018 г. по сравнению с 2017 г. увеличилась на 29% и составила 0,49 случаев на 100 тыс. населения (в 2017 г. — 0,38 случаев) [19].

Психические расстройства оказывают наиболее сильное влияние на уровень самоубийств, среди них депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, употребление психоактивных веществ, эпилепсия, черепно-мозговая травма. Каждый дополнительный фактор увеличивает шансы завершённого самоубийства более чем в 3 раза. Предпосылками к суицидальным действиям часто становятся предшествующая попытка самоубийства, сексуальное насилие в детстве, суицидальное поведение в семейном анамнезе, потеря одного из родителей в результате самоубийства в раннем детстве [20].

От 10 до 20% детей и подростков во всем мире страдают от различных проблем с психическим здоровьем, чаще всего от тревожности и депрессии. Половина всех психических расстройств у детей начинает развиваться к 14 годам, а три четверти — к 25 годам. Дети и подростки с депрессивными расстройствами сталкиваются с ситуацией, ведущей к изоляции и дискриминации. Гиперопека, равно как и жестокое обращение с детьми в раннем возрасте, серьезно нарушают формирование самооценки и повышают риск развития депрессивных расстройств в подростковом [20]. Распознать признаки подростковой депрессии несложно, для нее характерны частые отсутствия в школе, низкая концентрация внимания, сложности выполнения заданий, плач в классе, неохотное участие в школьной деятельности, трудности взаимодействия со сверстниками, беспокойство и нервозность, изоляция и одиночество. Депрессивное состояние может стать как причиной, так и следствием целого ряда негативных явлений, таких как потребление алкоголя и наркотиков, формирование других видов зависимостей, проявление агрессии и насилия, совершение правонарушений [21]. Более трети правонарушений, совершенных подрастающим поколением или с их участием, отнюдь не детские — это убийства, грабежи и разбойные нападения.

Треть российских школьников подвергаются буллингу или травле со стороны сверстников. При этом по кибербуллингу (травля в интернете) Россия занимает в мире первое место. Буллинг — то многократное негативное психологическое давление на человека. Школьный буллинг отличается своей жестокостью, непримиримостью. Большинство страдающих от буллинга — девочки. Среди жертв 75% имели суицидальные намерения, а среди тех, кто совершает буллинг, распространена алекситимия.

Алекситимия — особое психологическое состояние детей и подростков, когда им чужды эмоции других людей, сострадание, сопереживание и жалость, не хватает интуиции и воображения. Они не способны понять и разобраться в собственных чувствах и переживаниях, личность таких подростков характеризуется примитивностью жизненной направленности, инфантильностью. По мнению про-

фессора З.И. Кекелидзе, «...от 70 до 80% старшеклассников и студентов нуждаются в той или иной помощи психиатра, начиная от консультации и заканчивая лечением. Однако практически никто из учащихся не обращался за профессиональной помощью из страха, что окружающие узнают об этом и будут считать их ненормальными...» Причинами развития психических расстройств невротического спектра часто становятся чрезмерные учебные нагрузки, в том числе дополнительные занятия с репетиторами, длительное использование компьютера, просмотр телевидения, недостаточный ночной сон, конфликтные ситуации в школе и семье [22].

Комплекс факторов окружающей среды и внутришкольной среды, нерациональная организация учебного процесса и питания, низкая двигательная активность, семейные и неблагоприятные социально-экономические факторы приводят к дезорганизации различных систем организма, нарушению адаптации, развитию донозологических функциональных расстройств, активации воспалительных процессов, формированию хронической патологии [23, 24].

К числу школьных болезней традиционно относят нарушения со стороны костно-мышечной системы, близорукость, алиментарно-зависимые заболевания, болезни верхних дыхательных путей. Установлено, что в процессе обучения с 1 по 11 класс состояние здоровья школьников ухудшается, приобретая критические уровни именно в подростковом возрасте. Среди школьников количественно увеличиваются III и IV группы здоровья, за счет уменьшения II группы, растет частота функциональных и хронических заболеваний [24].

Существенный рост алиментарно-зависимых заболеваний у подростков, наблюдаемый в последние годы связан с нарушением питания. Алиментарный статус большинства подростков характеризуется низким показателями целого ряда нутриентов, их дефицита и, как следствие, нарушения полноценного течения процессов обмена веществ и формирования систем и органов [25]. Более чем у 30% подростков обнаруживаются проблемы, вызваны несоответствием рациона питания потребностям стремительно растущего организма. Большинство школьников потребляют недостаточно белковой пищи, испытывают нехватку витаминов, растительной клетчатки, при этом получая избыток углеводов. Многие исследования подтверждают недостаточное потребление кальция, железа, йода, цинка, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, низкое потребление пищевых волокон. Ежедневно употребляют мясо и рыбу не более 71% учащихся, молоко и молочные продукты — 67%, крупу и хлеб — 66,8%, фрукты и овощи — до 79,6% школьников. Отсутствие регулярного питания, нарушение режима, высокий уровень эмоционального напряжения у подростков становятся причиной болезней желудочно-кишечного тракта (гастритов и гастродуоденитов, дискинезии желчевыводящих путей, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки) [26]. В то же время отмечается рост загрязненности продуктов повседневного спроса такими токсикантами нейроэндокринной системы человека, как пестициды и гербициды. Многие из хлорорганических пестицидов действуют на эндокринную систему, значительно влияя на время начала, прогрессирования и завершения полового созревания у подростков, подавляют стероидогенез и выработку тестостерона.

Сохранение репродуктивного здоровья подростков и молодежи имеет большую социальную значимость. Состояние репродуктивного здоровья сегодняшних детей и подростков, вступающих в фертильный возраст, будет влиять на демографические процессы последующих 10–15 лет [27]. Ранний дебют половой жизни вызывает ряд проблем, одной из которых является подростковая беременность, нередко заканчивающаяся искусственным прерыванием. Частота осложнений после аборт и материнская смертность у подростков выше, чем у женщин старше 20 лет. Незрелость и незавершенность формирования подросткового организма являются главной причиной осложнений при беременности, аномалий родовой деятельности, материнской смертности и неблагополучия здоровья рожденных юными матерями детей [28].

Раннее начало сексуальных отношений, частая смена партнеров, плохая осведомленность об инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), нерегулярное использование средств защиты увеличивают риск наступления незапланированной беременности и заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе ВИЧ-инфекциями. Директор НИИ урологии МЗ РФ профессор О.И. Аполихин отмечает, что уже в подростковом возрасте часто выявляются микоплазмы, гарднереллы, хламидии, цитомегаловирусы и другие инфекции, а ранний сексуальный дебют и инфекции приводят к 40% всех самопроизвольных аборт, 75% случаев эндометрита, 45% вагинита и 30% цистита [28]. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, отрицательно влияют на состояние репродуктивного здоровья.

Целый ряд современных неблагоприятных факторов является причиной серьезных осложнений и хронических заболеваний репродуктивной и мочеполовой системы и бесплодия (табл. 3).

В современном обществе проблема становления

гендерной идентичности подростка стоит особенно остро ввиду изменений в системе традиционных и культурных стереотипов в рамках системы половой стратификации, касающихся изменений культурных основ о понимании маскулинности и фемининности [29, 30]. Границы, которые прежде дифференцировали и вносили ясность в представления о признаках этих двух гендерных типов, стали куда менее жесткими и полярными. В последние двадцать лет наблюдается тенденция принятия обществом моносемьи, неполных семей, чайлдфри [31].

Таким образом, неблагоприятные тенденции и ухудшение здоровья подростков подтверждается как данными официальной статистики, так и результатами выборочных научных исследований [32]. Существующая школьная система медицинской помощи подросткам неспособна решить весь комплекс проблем состояния их здоровья, который требует осуществлять следующие задачи:

- Контроль за медико-психологическим статусом ребенка в условиях прессинга, связанного с академической нагрузкой.
- Прогнозирование и выявление осложнений психосоматического состояния в течение года.
- Своевременное обследование и лечение заболеваний.
- Выявление ослабленных (дезадаптированных) детей и выбор адекватного режима обучения.
- Оказание экстренной помощи детям.

В этой связи в структурах амбулаторной педиатрии назрела необходимость реорганизации структур оказания медицинской помощи подросткам. Перспективно выделение в детских поликлиниках ставок подростковых педиатров с передачей на их участки подростков от участковых педиатров. Целесообразно оборудование в поликлиниках отдельного блока для медицинского обеспечения подростков: идеальный вариант — организация центра подростковой медицины.

Таблица 3. Частота андрологической патологии у школьников (колебания по классам в %)
(Панков Д.Д., 2017)

Table 3. Frequency of andrological pathology in schoolchildren (fluctuations by grades, %)
(Pankov D.D., 2017)

Крипторхизм	0,5–0,6
Гидроцеле	0,3–1,65
Киста семенного канатика	0,5–0,93
Киста придатка яичка	2,4–3,0
Варикоцеле	7–18
Гипоплазия яичек	1,7–2,0
Задержка полового развития	2,5–8,0
Андрогенная дисфункция	2,4–8,6
Итого	17,3–43

Необходим многоотраслевой и в то же время персонализированный подход к укреплению здоровья молодых людей [33]:

Уровень 1: повышение осведомленности (социальные сети, центры здоровья, медработники поликлиник и школ) — расширение знаний о сбалансированном питании и физической активности, о проблемах психического здоровья и преодолении последствий пандемии.

Уровень 2: на основе приобретенной осведомленности и грамотности — внедрение в повседневную жизнь конкретных рекомендаций по сбалансированному питанию, физической активности и поддержке психического здоровья.

Эти программы должны быть такими же привлекательными и убедительными, как и множество рекламных материалов в социальных сетях.

Литература

1. WHO Recommendations on Adolescent Health. Geneva: World Health Organization, 2017 Aug. PMID: 30183215.
1. Егоренкова Д.Д., Ипполитова М.Ф. Развитие законодательства в области охраны репродуктивного здоровья подростков (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2021. — № 2.
2. Newby H., Marsh A.D., Moller A.B., Adebayo E., Azzopardi P.S., Carvajal L., Fagan L., Friedman H.S., Ba M.G., Hagell A., Morgan A., Saewyc E., Guthold R. A Scoping Review of Adolescent Health Indicators // J Adolesc Health. — 2021. — Vol. 69 (3). — P. 365–374. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.04.026
3. Яйленко А.А. Проблемы подросткового возраста // Смоленский медицинский альманах. — 2016. — № 4. — С. 196–206.
4. McPherson L., Gewirtz O'Brien J., Miller K., Svetaz M.V. Adolescent Health: Prevention of Injury and Death // FP Essent. — 2021. — Vol. 507. — P. 19–25.
5. Баранов А.А. и др. Стратегия Здоровье и развитие подростков России (гармонизация европейских и российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков) 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ПедиатрЪ, 2014. — 150 с.
6. Коданева Л.Н., Кетлерова Е.С., Соколова И.И. Физическое развитие детей и подростков // Ученые записки университета Лесгафта. — 2020. — № 10 (188).
7. Федеральная служба государственной статистики «Здравоохранение России 2021» Официальное издание. Статистический сборник. — М., 2021.
8. Anderson K., Priebe S. Concepts of Resilience in Adolescent Mental Health Research // J Adolesc Health. — 2021. — Vol. 69 (5). — P. 689–695. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2021.03.035
9. Жданова Л.А., Бобошко И.Е., Молькова Л.Л. Опыт психодиагностического подхода к оценке адаптации подростков. В кн.: актуальные проблемы образования и здоровья обучающихся: монография / под ред. В.И. Стародубова, В.А. Тутельяна. — М.: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2020.
10. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // Ожирение и метаболизм. — 2019. — № 1.
11. Филина И.А., Никишина С.С., Кулакова А.С. Влияние питания на качество жизни подростков // Здоровье и образование в XXI в. — 2021. — № 10.
12. Сибирякова Н.В., Чапрасова О.А. Морфофункциональные особенности развития организма подростков. // Кронос. — 2022. — № 2 (64).
13. Сафиуллина Л.И., Гайсина Н.Р., Хусаенов А.И. Особенности пищевого поведения современного подростка // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. — 2022. — № 2 (56).
14. Газизуллина П.Г. Поведенческие детерминанты здоровья российских подростков // Народонаселение. — 2018. — № 1.
15. Гуреев С.А., Мингазов Р.Н., Мингазова Э.Н. К вопросу о смертности подростков в зарубежных странах // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. — 2022. — № 1–2.
16. Demographic Review. — 2022. — Vol. 9 (2). — P. 81–101 DOI: 10.17323/demreview.v9i2.16207
17. ДокторПитер, Здоровье 18.10.2019. — URL: <https://doctorpiter.ru/zdorove/pokazatel-smernosti-peterburgskix-podrostkov-ot-raka-vy-ros-na-679-percentov23126-id643210>
18. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики // ВСП. — 2020. — № 2.
19. Колодина М.И., Марусева А.А. и соавт. Суицидальное поведение, как следствие аффективных расстройств у детей и подростков // Colloquium-journal. — 2020. — № 35 (87).
20. Ефимова М.Ю., Политика О.И. Возрастные особенности депрессии у подростков // Вестник науки. — 2020. — № 1 (22).
21. Карауш И.С., Куприянова И.Е., Кузнецова А.А. Кибербуллинг и суицидальное поведение подростков // Суицидология. — 2020. — № 1 (38).
22. Сетко А.Г., Мрясова Ж.К., Тюрин А.В. Интегральная оценка питания и нутриентная обеспеченность организма детей с алиментарно-зависимой патологией // Оренбургский медицинский вестник. — 2021. — № 2 (34).
23. Бантьева М.Н., Матвеев Э.Н., Маношкина Е.М. Основные тенденции численности диспансерной группы подростков 15–17 лет в России в динамике за 2000–2015 гг. // Российский медицинский журнал. — 2019. — № 1.
24. Лембрик И.С., Цыцюра О.О., Приймак Р.Ю. Клиническое течение и распространенность ожирения в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди по панкреатическому типу у подростков // ЗР. — 2019. — № 3.
25. Миланков М. Характеристики здорового образа жизни подростков // Сборник научных трудов «Общение в эпоху конвергенции технологий». — 2022. — № 3.
26. Чечулина О.В., Давлятшина Л.Р. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2020. — № 1.
27. Каприн А.Д., Аполихин О.И. и соавт. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2022. — № 1.
28. Liang M., Simelane S., Fortuny Fillo G., Chalasani S., Weny K., Salazar Canelos P., Jenkins L., Moller A.B., Chandra-Mouli V., Say L., Michielsen K., Engel D.M.C., Snow R. The State of Adolescent Sexual and Reproductive Health // J Adolesc Health. — 2019. — Vol. 65 (6S). — P. S3–S15. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2019.09.015
29. Denno D.M., Plesons M., Chandra-Mouli V. Effective strategies to improve health worker performance in delivering adolescent-friendly sexual and reproductive health services // Int J Adolesc Med Health. — 2020. — Vol. 33 (6). — P. 269–297. DOI: 10.1515/ijamh-2019-0245
30. Чиркина Т.М., Асланов Б.И. и соавт. Современные особенности репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии у детей и подростков в г. Санкт-Петербурге // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2018. — № 2.
31. Гайдук И.М., Баирова С.В. и соавт. Организация медико-социальной помощи подросткам в современных условиях // Медицина и организация здравоохранения. — 2021. — № 3.
32. Youth perspective on chronic disease prevention April 29, 2022. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00131-6
33. Яйленко А.А. Проблемы подросткового возраста // Смоленский медицинский альманах. — 2016. — № 4. — С. 198–206.

УДК 578.825.12

О.В. БОРИСОВА, В.А. ВЯЛЬЦЕВА, А.А. ФРАНК

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Долгосрочные неврологические последствия цитомегаловирусной инфекции, перенесенной в раннем неонатальном периоде (обзор литературы)

Контактная информация:

Борисова Ольга Вячеславовна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, **тел.:** +7 (846) 374-10-04 (4696), **e-mail:** o.v.borisova@samsmu.ru

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена во всем мире — инфицированы 60–90% взрослых в результате длительно существующей латентной инфекции. Риск передачи ЦМВИ ребенку при первичном заражении беременной женщины оставляет 30–40%, при хронической форме — 0,2–1,8%. Цитомегаловирус обладает нейротропностью и может проникать в центральную нервную систему на любой стадии ее развития и зрелости. И при манифестной, и при бессимптомной формах ЦМВИ у детей могут наблюдаться долгосрочные неврологические последствия, проявляющиеся от нарушения слуха, возникновения минимальной мозговой дисфункции до глубокой умственной отсталости. В статье рассматриваются долгосрочные неврологические последствия врожденной и постнатальной приобретенной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Даны современные представления о механизмах поражения нервной системы при ЦМВИ. Описаны факторы неблагоприятных исходов после перенесенного заболевания. Представлены долгосрочные неврологические последствия у детей: нейросенсорная глухота и офтальмологические осложнения, нейрокогнитивные нарушения, детский церебральный паралич, расстройства аутистического спектра и др. Обоснована необходимость последующего наблюдения за детьми, инфицированными цитомегаловирусом, с индивидуализацией подхода к каждому пациенту. Статья поможет практическим педиатрам расширить знания о ЦМВИ и избежать возможных негативных последствий для пациентов в будущем.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, дети, неврологические долгосрочные последствия.

(Для цитирования: Борисова О.В., Вяльцева В.А., Франк А.А. Долгосрочные неврологические последствия цитомегаловирусной инфекции, перенесенной в раннем неонатальном периоде (обзор литературы). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 34–40)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-34-40

O.V. BORISOVA, V.A. VYALTSEVA, A.A. FRANC

Samara State Medical University, Samara

Long-term neurological consequences of cytomegalovirus infection in the early neonatal period (literature review)

Contact details:

Borisova O.V. — MD, Professor, Head of the Department of Children's Infections**Address:** 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099, **tel.:** +7 (846) 374-10-04 (4696), **e-mail:** o.v.borisova@samsmu.ru

Cytomegalovirus infection (CMVI) is widespread throughout the world — 60–90% of adults are infected as a result of a long-term latent infection. The risk of CMVI transmission to a child in the primary infection of a pregnant woman is 30–40%, in the chronic form — 0.2–1.8%. Cytomegalovirus is neurotropic and can penetrate the central nervous system at any stage of its development and maturity. In both overt and asymptomatic forms of CMVI, children can experience long-term neurological consequences, ranging from hearing loss, minimal brain dysfunction to profound mental retardation.

The article considers long-term neurological consequences of congenital and postnatal cytomegalovirus infection. Modern ideas about the mechanisms of damage to the nervous system in CMVI are presented. The factors of adverse outcomes after the disease are described. Long-term neurological consequences in children are presented: sensorineural deafness and ophthalmic complications, neurocognitive disorders, cerebral palsy, autism spectrum disorders, and others.

The necessity of follow-up monitoring of children infected with cytomegalovirus with individualized approach to each patient is substantiated. The article will help practical pediatricians to expand their knowledge about CMVI and avoid possible negative consequences for patients in the future.

Key words: cytomegalovirus infection, children, neurological long-term consequences.

(For citation: Borisova O.V., Vyaltseva V.A., Franc A.A. Long-term neurological consequences of cytomegalovirus infection in the early neonatal period (literature review). Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 34–40)

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная вирусная инфекция, характеризуется многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и ЦНС [1]. Различают врожденную и постнатально приобретенную ЦМВИ. Также выделяют симптоматическую и бессимптомную формы инфекции.

Врожденная ЦМВИ распространена во всем мире, уровень инфицирования составляет от 0,5 до 1,0% среди живорожденных в США и Европе, с более высоким уровнем среди населения с низким доходом; в развивающихся странах уровень инфицирования составляет от 0,6 до 6,1% [2]. Инфицирование плода чаще происходит после первичной инфекции матери, что наблюдается у 1% беременных. При этом риск трансплацентарной передачи составляет 30–40% [3, 4]. Вероятность вирусной трансмиссии при первичном заражении возрастает к 3 триместру (с 30% — в 1 триместре до 72% — в 3 триместре). В то же время частота развития тяжелых поражений обратно пропорциональна гестационному сроку [5, 6]. Однако ранее существовавший материнский иммунитет к ЦМВ обеспечивает лишь ограниченную защиту от внутриутробной передачи [7, 8], после реактивации или реинфекции риск инфицирования составляет 1–2% [3, 4].

Из всех инфицированных детей 5–18% могут иметь манифестную форму заболевания с тяжелым течением, остальные же будут бессимптомными [5, 6]. При симптоматической инфекции долгосрочные последствия более часты, чем при бессимптомной форме [9]. Последствия бессимптомной инфекции до сих пор обсуждаются, считается, что вероятность поздних неврологических нарушений при субклинической ЦМВИ составляет 6–30% [10, 11].

Долгосрочные проявления ЦМВИ могут определять состояние здоровья и качество жизни на оставшийся период жизни. К таким проявлениям относят, например, нейрокогнитивные нарушения, вплоть до умственной отсталости, а также развитие судорожных состояний [9, 12].

Включение обследования на ЦМВИ в скрининговые программы все еще обсуждается на международном уровне [13, 14]. При невозможности всеобщего скрининга следует рассматривать целевой, направленный на выявление ЦМВ у детей из групп риска [4, 5, 10, 15]. Это позволило бы выявлять заболевание на ранней стадии и улучшать качество жизни и прогноз у пациентов в старшем возрасте с помощью тщательного наблюдения и превентивной терапии [16].

В данном обзоре литературы рассмотрены возможные долгосрочные проявления при поражении нервной системы для детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в раннем неонатальном периоде.

Механизмы поражения при ЦМВИ

Врожденный иммунный ответ является первой защитой от инфекции ЦМВ. Миелоидные клетки (то есть моноциты, макрофаги и дендритные клетки) играют ключевую роль в распознавании ЦМВИ и продуцировании цитокинов. Эти клетки не только обладают прямой противовирусной активностью, но и играют важную роль в индукции адаптивных иммунных реакций [17]. ЦМВ может уклоняться от врожденных иммунных реакций, например, нарушая антигенпрезентирующую способность миелоидных клеток [18].

ЦМВ не поражает NK-клетки, но может влиять на их функцию. Баланс сигналов, генерируемых активирующими и ингибирующими рецепторами, решает, убивают ли NK инфицированные клетки или нет. Результаты предыдущих исследований показали, что ЦМВ-специфические Т-клеточно-опосредованные иммунные ответы играют решающую роль в контроле репликации вируса и тяжести ЦМВ-заболевания. Абортивно инфицированные полиморфноядерные лейкоциты и моноциты транспортируют поглощенные вирионы ЦМВ в кровь для распространения в различные органы. В костном мозге вирус поражает гемопоэтические клетки-предшественники, где устанавливает латентную инфекцию. Однако латентный ЦМВ обнаруживается только в моноцитах крови [19].

Т-клетки играют важную роль в адаптивном иммунном ответе. CD4+ Т-клетки не только помогают антигенспецифичным В-клеткам активировать и продуцировать антитела, но также помогают CD8+ Т-клеткам активировать и оказывать прямое цитотоксическое воздействие на инфицированные клетки. Кроме того, недавно было показано, что CD4+ Т-клетки проявляют противовирусную активность, независимую от их хелперной функции, за счет продукции цитокинов IFN- γ и TNF, а также за счет прямого цитолитического действия через перфорин-зависимый и Fas-зависимый киллинг. Существуют доказательства того, что трансплацентарный перенос материнских CD8+ Т-клеток опосредовано играет роль в перинатальном повреждении головного мозга [20, 21].

Клинические проявления ЦМВИ в раннем неонатальном периоде

В зависимости от срока, на котором произошло инфицирование (внутриутробно, интра- или постнатально), клинические проявления разнятся: от развития субклинической формы заболевания до тяжелых пороков развития с долгосрочными инвалидизирующими последствиями.

Примерно у 10–15% плодов и детей с врожденной ЦМВИ в перинатальном периоде выявляются клинические признаки заболевания (симптомати-

ческая форма ЦМВИ): внутриутробная задержка развития, петехиальная экзантема, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, нарушения в общем или биохимическом анализе крови (тромбоцитопения, анемия, лейкопения, повышение уровня печеночных ферментов, конъюгированная гипербилирубинемия), неврологические, офтальмологические аномалии, микроцефалия, судороги, отклонения при проведении нейросонографии. До 30% таких детей без противовирусной терапии погибают в первые годы жизни (три четверти — в возрасте до 12 месяцев) на фоне нарастающей диссеминированной коагулопатии, печеночной недостаточности (первичный цирроз), вторичных бактериальных осложнений [5, 15, 22–24].

При интранатальном инфицировании чаще развивается субклиническая форма, течение заболевания зависит от преморбидного состояния (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, характер вскармливания, сопутствующие заболевания). У детей с отягощенным анамнезом манифестация возможна к 3–5 неделям жизни [1].

Постнатально приобретенная ЦМВИ протекает обычно бессимптомно. Это связано с защитой, предоставляемой материнскими антителами IgG, пассивно приобретенными после 28 недель беременности. Глубоко недоношенные дети (с ОНМТ и ЭНМТ при рождении и/или ≤ 32 недель гестации) не имеют этой защиты и, следовательно, подвержены развитию тяжелой инфекции как при приобретении вируса через грудное молоко, так и через цервикальный секрет во время родов [15, 25, 26]. У детей, рожденных до 32 недель беременности, возможны такие проявления постнатальной ЦМВИ, как сепсисоподобные симптомы при отсутствии бактериальной инфекции [25].

Субклиническая форма устанавливается при обнаружении ЦМВ в биологических субстратах при отсутствии клинических проявлений, либо при отсутствии снижения специфических IgG, либо при наличии сероконверсии [1]. 85–90% новорожденных, инфицированных ЦМВ, не имеют симптомов при рождении. В 10–15% случаев врожденной ЦМВИ, протекающей субклинически, в первые 3–6 месяцев жизни развиваются «поздние» клинически значимые проявления заболевания — задержка психомоторного развития, нейросенсорная глухота, нарушения функции зрения [5, 15, 23].

Подтверждением ЦМВИ могут служить лабораторные исследования, основными из которых являются ПЦР слюны, мочи или крови, а также ИФА [6, 27].

Долгосрочные последствия

Отмечаются несколько факторов неблагоприятного исхода ЦМВИ (развития инвалидизирующей патологии): многоводие, увеличение плаценты, хроническая фетоплацентарная недостаточность и поздний гестоз, длительный безводный период, масса тела при рождении < 2500 , наличие аномалий развития при ультразвуковом исследовании, тяжелое состояние в момент манифестации заболевания, аспирационная пневмония у новорожденного, наличие дилатации правых отделов сердца по данным Эхо-КГ, снижение ударного объема крови, наличие атриовентрикулярной блокады у пациента, присутствие патологического сходящегося косоглазия, ассоциированного с гидроцефалией [5, 27–30]. Следует помнить, что нейросонография является лишь дополнительным методом, ЦМВИ имеет общие

УЗ-признаки с другими внутриутробными инфекциями, аномальные УЗ-признаки встречаются далеко не у всех ЦМВ-инфицированных пациентов [31].

Чем раньше произошло инфицирование, тем выше риск долгосрочных последствий для ребенка, особенно при инфицировании до 14 недель беременности [32]. Sanchez T.R. et al. (2016) приводят клинический случай наблюдения ребенка до 5-летнего возраста с врожденной ЦМВИ, у которого были очевидные неврологические повреждения, в основном характеризующиеся атрофией головного мозга, спастической квадриплегией и кортикальной слепотой [33].

Нарушение слуха

Нарушение слуха является самой обсуждаемой темой последствий ЦМВИ [34, 35]. Врожденная ЦМВ-инфекция является ведущей негенетической причиной нейросенсорной тугоухости в детском возрасте [11, 35, 36].

Сообщается, что нет непосредственной связи с прямым вирусным повреждением, скорее слуховые нарушения связаны лишь с воспалительными процессами во внутреннем ухе [37]. Также считается, что степень поражения зависит от вирусной нагрузки, которая выше при симптоматической форме [38]. При развитии нейросенсорной тугоухости до 2 лет с большой вероятностью возможны дальнейшие когнитивные нарушения [23].

В исследовании Korndewal M.J. et al. (2017) из 407 обследованных детей, инфицированных и неинфицированных ЦМВ, только инфицированные дети имели сенсоневральную потерю слуха в 3,8% случаев, причем как симптоматические, так и бессимптомные. Только у двух из них потеря слуха была выявлена при рождении, у остальных же стала очевидна к 2 и 5 годам [9]. При симптоматической инфекции у значительной части детей развивается потеря слуха к 3–4 годам, причем в 18-месячном возрасте все дети имели нормальные слуховые функции [39].

Однако в долгосрочной перспективе именно при бессимптомной форме встречается многолетнее прогрессирование снижения слуха вплоть до глухоты [15, 40]. В обзоре с 5-летним наблюдением, посвященном только бессимптомной ЦМВИ, частота нейросенсорной тугоухости составила 7–11% [36]. Аналогичные результаты, касаясь бессимптомной формы, приведены и в других исследованиях [38, 41]. В исследовании Lanzeri T.M. et al. (2017) доля нейросенсорной тугоухости у детей с врожденной бессимптомной ЦМВИ увеличилась с 7% в возрасте 3 месяцев до 14% в возрасте 5 лет и 25% в возрасте 18 лет, то есть существует риск отсроченного начала и прогрессирования в подростковом возрасте. Тем не менее после 5 лет риск не отличался от неинфицированных детей [42]. Именно поэтому у детей с врожденной формой ЦМВИ мониторинг функции слуха должен продолжаться до школьного возраста, так как около 40% нарушений слуха формируются после неонатального периода даже при нормальном результате слухового теста в периоде новорожденности [10].

В настоящее время лечение противовирусными препаратами не приветствуется в случае субклинической инфекции из-за отсутствия доказательств [1, 24, 27]. Yamamoto A.Y. et al. (2020) обнаружили, что независимо от того, какова причина нарушения слуха и является ли нарушение легким или тяжелым,

если оно обнаружено до 6 месяцев после рождения и когнитивные способности ребенка в норме, языковая способность ребенка может в основном достичь нормального уровня после систематического и эффективного лечения [34].

Недавние исследования показали, что односторонняя потеря слуха в раннем возрасте может оказывать неблагоприятное влияние на некоторые области развития речи и языка [43, 44]. Таким детям может быть полезна кохлеарная имплантация [45].

Нейрокогнитивные нарушения, ДЦП, аутизм

Цитомегаловирус обладает нейротропностью [46, 47]. ЦМВ может проникать в ЦНС на любой стадии развития и зрелости нервной системы, что приводит к врожденной или перинатальной инфекции. Инвазия ЦМВ в ЦНС может вызывать нарушения развития нервной системы или другие неврологические заболевания через внедрение в дифференцировку нервных стволовых клеток [48]. Так, радиальные глиальные клетки, окружающие перивентрикулярный зародышевый эпителий, и клетки-предшественники в зародышевых областях (вентрикулярная зона и субвентрикулярная зона) имеют первостепенное значение для развития мозга плода. Недавнее исследование головного мозга плода человека показало, что именно радиальные глиальные клетки являются основной клеточной мишенью ЦМВ. Также было показано присутствие инфицированных клеток в вентрикулярной и субвентрикулярной зонах, а также в кортикальной пластинке и субпластине. Показано, что ЦМВ инфицирует клетки, обладающие фенотипическими характеристиками нейральных стволовых клеток-предшественников [49]. Белок IE 2, кодируемый ЦМВ, может негативно влиять на пролиферацию и самообновление нервных стволовых клеток, что приводит к микроцефалии на постнатальных стадиях и подавлению миграции новых нейронов, а также нейрональных связей [22, 46, 47, 50]. Этим можно объяснить тяжелые неврологические последствия.

В исследовании Escobar Castellanos S. Et al. (2022) у 18 пациентов (средний возраст 4 года) наблюдались неврологические последствия: у 41,7% пациентов — задержка психомоторного развития; 30% — когнитивные нарушения, 33% — нарушения речи. Только у 5,6% пациентов были судороги [51].

Korndewal M.J. et al. (2017) опубликовали данные о 6-летнем мультидисциплинарном наблюдении за группой пациентов с нелечеными симптоматическими и бессимптомными ЦМВИ [9]. Дети с ЦМВИ достоверно в два раза чаще имели долгосрочные нарушения, особенно задержки развития и нейросенсорную потерю слуха. У детей с симптоматической инфекцией долгосрочные проявления развивались в 53,8% случаев, по сравнению с 17,8% в бессимптомной группе. Из 133 детей с ЦМВИ у 6% наблюдались когнитивные нарушения, чаще у симптоматических, это было чаще чем в серонегативной группе контроля. Также в группе пациентов с ЦМВИ чаще наблюдались нарушения речи. В 3% случаев был обнаружен аутизм. Мелкие и грубые двигательные нарушения, нарушение координации и баланса, расстройства сенсорной обработки чаще наблюдались у ЦМВ-положительных детей [9].

На базе городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы г. Иркутска было проведено ретроспективное исследование 155 детей, перенесших ЦМВИ в первые месяцы жизни (Vetrova N.S.,

Savvateeva V.G., 2016) Наблюдение велось вплоть до 7 лет. К школьному периоду 43% пациентов имели сформированную хроническую патологию. Абсолютным лидером выявленной патологии в основной группе являлись заболевания ЦНС (70,5%), которые встречались в 4 раза чаще группы контроля [28].

В раннем возрасте поражение нервной системы было представлено у каждого 3-го ребенка в виде минимальной мозговой дисфункции (ММД) с преобладанием гипердинамического синдрома наряду с дефицитом внимания, у каждого 4-го — с нарушением развития речи и у каждого 6-го — эмоционально-волевыми нарушениями с невротическим развитием личности. Причем до 2-летнего возраста постепенно происходило уменьшение проявлений патологии ЦНС, но с 2-летнего возраста у пациентов, перенесших ЦМВИ, регистрировалось нарастание симптомов, и к 5 годам 74% детей имели признаки поражения ЦНС (в группе сравнения этот показатель составил 10%). К школьному возрасту сохраняющиеся клинические проявления в виде ММД, и нарушения развития речи имел каждый 4-й пациент, эмоционально-волевые нарушения с невротическим развитием личности — каждый 8-й [28]. В другом исследовании синдром дефицита внимания с гиперреактивностью чаще наблюдался у ЦМВ-негативных детей [9].

Таким образом, у основной группы инвалидизирующая патология ЦНС наблюдалась в 3 раза чаще, чем в популяции. У 14,2% детей в раннем возрасте была установлена категория «ребенок-инвалид» в возрасте 6–12 месяцев. Доля практически здоровых детей к школьному периоду составила 9% [28].

Многочисленные клинические данные указывают на повышенный риск развития детского церебрального паралича (ДЦП) при ЦМВИ. Ранее исследования показали, что внутриутробное воздействие цитомегаловируса может быть ответственно за большинство случаев постнеонатально приобретенного ДЦП, чаще спастической формы [52].

Xu H. et al. (2020) изучили 147 детей с ДЦП, рожденных с 2011 по 2017 гг., с врожденной ЦМВИ. Оценивались уровень интеллектуального развития, результаты МРТ. Все дети не получали противовирусную терапию. На момент исследования средний возраст составил 15 месяцев. Результаты показали, что материнская ЦМВ-инфекция была фактором риска развития ДЦП и спастической квадриплегии [53].

Довольно продолжительное время проходят исследования на тему связи аутизма и ЦМВИ. Как известно, все люди с расстройством аутистического спектра (РАС) испытывают клинически значимые нарушения функционирования в результате стойкого дефицита социальных взаимодействий и общения, а также повторяющихся моделей поведения или действий [54]. Высокие уровни материнских пренатальных циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, интерферон-гамма и интерлейкин-1-альфа, были связаны с РАС с дальнейшим развитием умственной отсталости у детей [55].

В исследовании Slawinski B.L. et al. (2018) оценивались симптомы РАС и поведенческие особенности у 82 детей, рожденных от серопозитивных матерей, в возрасте 3–6 лет. Серопозитивность матери устанавливалась на основании результатов ИФА. Наличие у матери IgG-ЦМВ было связано с более высокими уровнями симптомов РАС у детей [56], аналогичные результаты были получены в ходе 6-летнего наблюдения за ЦМВ-положительными детьми [9].

Более крупное исследование проанализировало долгосрочные результаты врожденной ЦМВИ в возрасте 2–10 лет при инфицировании в первом триместре [57]. Частота аномального развития нервной системы составила 11,1%, что включало умеренную моторную задержку, гипотонию, небольшую вербальную задержку, случай детского церебрального паралича. Из этих детей у пяти дополнительно было нарушение слуха, с чем была связана инвалидность. Аномальные пренатальные результаты УЗИ не были достоверно связаны с нарушением слуха или аномалиями развития нервной системы [57].

Исследование исходов врожденной симптоматической и бессимптомной ЦМВИ для 36 пациентов, получающих лечение (валганцикловир) с первого месяца жизни, проведенное Turriziani Colonna A. et al. (2020) показало значительное влияние инфекции на здоровье детей, а также социальное благополучие [58]. Все пациенты прошли аудиологические, нейрокогнитивные, психологические, офтальмологические, аудиологические и неврологические обследования. Офтальмологических проблем зафиксировано не было. Нарушения слуха наблюдались у всех детей только при рождении, при этом они не прогрессировали. Однако у одного ребенка нарушение слуха развилось на 1 году жизни, ребенок был симптоматическим при рождении. Не было обнаружено явного когнитивного дефицита, только три пациента получили пограничный балл ($IQ = 71, 77$ и 79). Нарушения речи достоверно наблюдались у пациентов с врожденным поражением ЦНС после ЦМВИ (18,8%), большинство бессимптомных детей также имели нарушения. Четверть обследованных детей имели симптомы тревожности, замкнутости, однако не наблюдалось признаков аутизма [58]. Конечно, следует помнить, что осведомленность родителей об инфицировании, нарушения слуха у ребенка, требующие кохлеарной имплантации, офтальмологические отклонения, многократное посещение реабилитационных центров обязательно будут влиять на поведенческую и эмоциональную сферы жизни ребенка [59].

Наибольший риск долгосрочных последствий при постнатальном заражении ЦМВ через грудное молоко имеют недоношенные дети [60]. Существует несколько исследований долгосрочных последствий постнатальной ЦМВ-инфекции у недоношенных детей. В некоторых из них сообщается, что постнатальная инфекция, приобретенная через грудное молоко, существенно не влияет на развитие нейронов или слуховых функций, однако в данном исследовании рассматривались только бессимптомные случаи инфекции [61].

Ретроспективное исследование, проведенное японскими исследователями Takemoto K. et al. (2020), рассматривало долгосрочные последствия для 24 недоношенных детей (родившихся до 32 недели беременности) без тяжелых врожденных патологий, госпитализированных в 2004–2013 гг. в отделение интенсивной терапии с симптоматической постнатальной ЦМВ-инфекцией [25]. У данных детей не было признаков ЦМВ при рождении. Оценивали развитие детей в 18-месячном и 3-летнем возрасте с использованием Киотской шкалы психологического развития (2001) [62]. Не было обнаружено существенных различий в гестационном возрасте, массе тела при рождении или частоте внутрижелудочкового кровоизлияния или перивентрикулярной лейкомаляции между ЦМВ-положительной группой и кон-

трольной группой. И в 18-месячном, и в 3-летнем возрасте частота нарушений нервно-психического развития хоть и была выше в ЦМВ-положительной группе, но достоверно не отличалась от контрольной. Не было существенных различий в моторном развитии и в антропометрических данных. У 3 детей была тяжелая умственная отсталость (в группе контроля — 1). Однако отдельно выделялась группа детей с сепсис-подобными симптомами, у которых к 18-месячному возрасту был достоверно более низкий уровень психомоторного развития, однако к 3 годам существенной разницы уже не наблюдалось. Отдельно авторы отметили важность грудного вскармливания недоношенных детей, даже в случае серопозитивной матери, при условии пастеризации грудного молока [25]. На основании этого можно сделать вывод, что при постнатально приобретенной ЦМВИ ухудшаются именно краткосрочные исходы, особенно у недоношенных детей.

Офтальмологические последствия

Органогенез глазного яблока, носа и головного мозга является коэволюционным процессом, регулируемым одними и теми же генами, что указывает на то, что глазное яблоко неразрывно связано с развитием нервной системы. Нарушение зрения может проявляться хориоретинитом, врожденной катарактой, атрофией зрительного нерва и поражением на уровне зрительной коры, при этом чаще всего при именно бессимптомной форме. Другие нарушения зрения, такие как аномалии рефракции, косоглазие и амблиопия, не связаны с ЦМВИ [9, 63, 64].

Jin H.D. et al. (2017) изучили исходы врожденной ЦМВИ, повреждение сетчатки было зарегистрировано у 7,8% симптоматических и у 3,7% бессимптомных нелеченых пациентов [63]. А в исследовании Korndewal M.J. et al. (2017) данные нарушения наблюдались только у бессимптомных ЦМВ-инфицированных детей [9]. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании Ross S.A. et al. (2018) [64]. В другой научной работе Jin H.D. et al. (2017) проведено офтальмологическое обследование детей вплоть до окончания колледжа (15–16 лет), тяжелые нарушения зрения регистрировались лишь у 17,8% из именно симптоматических детей (хориоретинит, нарушение коркового зрения), бессимптомные дети и группа серонегативного контроля достоверно не различались [63]. Симптоматическая инфекция может привести к умеренным или даже тяжелым нарушениям зрения, что будет иметь негативные долгосрочные последствия для жизни детей.

Нарушение обоняния

В последнее время сообщается о возможности повреждения вирусом обонятельных луковиц при инфицировании на 23–28 неделе внутриутробного развития, продемонстрирован обонятельный дефицит на мышиных моделях [49]. Также выяснилось, что данные изменения происходят задолго до появления слуховых и зрительных дисфункций. Вирус проникает через апикальные реснички обонятельных сенсорных нейронов в обонятельном эпителии. Затем в обонятельных луковицах образуются синапсы с нейронами первичной обонятельной коры.

Выводы

Таким образом, независимо от времени заражения ЦМВИ, необходимо последующее наблюдение за инфицированными детьми. Благодаря осведом-

ленности родителей и медицинского персонала о ЦМВИ можно избежать негативных последствий для ребенка в будущем. Достижения современной медицины в области профилактики, клинической и лабораторной диагностики, противовирусной терапии помогли значительно улучшить долгосрочные результаты. К каждому пациенту с предполагаемой ЦМВИ необходим индивидуальный подход, включающий принятие обдуманных решений по поводу диагностических и лечебных мероприятий, а также дальнейшего мониторинга всех жизненно важных функций.

Борисова О.В.

<https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>

Вяльцева В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-0873-4709>

Франк А.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5651-5439>

Литература

1. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Российское общество неонатологов. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации (проект) «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». — 2019. — С. 49. — URL: <http://www.raspm.ru/files/CMV11.pdf>
2. Kaiser J., Adler B., Mach M. et al. Differences in growth properties among two human cytomegalovirus glycoprotein O genotypes // *Front. Microbiol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 1609. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01609
3. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Aragon D.C. et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Fetal Infection in a 29 Highly Seropositive Population: «The BraCHS Study» // *J Infect Dis.* — 2018. — Vol. 218. — P. 1200.
4. Chuang Chuang A., Ramos Hernández H., Zelada Bacigualupo Ú. et al. Cribado de infección por citomegalovirus congénito en recién nacidos de alto riesgo [Congenital cytomegalovirus infection screening in high risk newborn] // *Rev Chilena Infectol.* — 2021. — Vol. 38 (1). — P. 45–53. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-10182021000100045
5. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy // *Birth Defects Res.* — 2017. — Vol. 109 (5). — P. 336–464.
6. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] F1000 // *Research.* — 2017. — Vol. 6 (F1000 Faculty Rev). — P. 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1
7. Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: The paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2015. — Vol. 204. — P. 263–271. DOI: 10.1007/s00430-015-0399-9
8. Britt W.J. Maternal immunity and the natural history of congenital human cytomegalovirus infection // *Viruses.* — 2018. — Vol. 10. DOI: 10.3390/v10080405
9. Korndewal M.J., Oudesluys-Murphy A.M., Kroes A.C.M. et al. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study // *Dev Med Child Neurol.* — 2017. — Vol. 59. — P. 1261–1268. DOI: 10.1111/dmcn.13556
10. Diener M.L., Zick C.D., McVicar S.B. et al. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus-screening program // *Pediatrics.* — 2017. — Vol. 139. — P. e20160789. DOI: 10.1542/peds.2016-0789
11. Fowler K.B., Boppana S.B. Congenital cytomegalovirus infection // *Semin Perinatol.* — 2018, Apr. — Vol. 42 (3). — P. 149–154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
12. Naing Z.W., Scott G.M., Shand A. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention // *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynecology.* — 2016. — Vol. 56 (1). — P. 9–18. DOI: 10.1111/ajog.12408
13. Ronchi A., Shimamura M., Malhotra P.S. et al. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! // *Expert Rev Anti Infect Ther.* — 2017. — Vol. 15 (5). — P. 417–419. DOI: 10.1080/14787210.2017.1303377
14. Hilditch C., Liersch B., Spurrier N. et al. Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer-term hearing outcomes? // *Arch Dis Child.* — 2018. — Vol. 103 (10). — P. 988–992. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314404
15. Balcells C., Botet F., Gayete S. et al. Castrillo Study Group. Vertically transmitted cytomegalovirus infection in newborn preterm infants // *J Perinat Med.* — 2016, Jul 1. — Vol. 44 (5). — P. 485–490.
16. Grosse S.D., Dollard S.C., Kimberlin D.W. Screening for congenital cytomegalovirus after newborn hearing screening: What comes next? // *Pediatrics.* — 2017. — Vol. 139 (2). — P. e20163837. DOI: 10.1542/peds.2016-3837
17. Brinkmann M.M., Dag F., Hengel H. et al. Cytomegalovirus immune evasion of myeloid lineage cells // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2015. — Vol. 204. — P. 367–382. DOI: 10.1007/s00430-015-0403-4
18. Gabor F., Jahn G., Sedmak D.D. et al. In vivo Downregulation of MHC Class I Molecules by HCMV Occurs during All Phases of Viral Replication but Is Not Always Complete // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2020. — Vol. 10. — P. 283. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00283
19. Tanimura K., Uchida A., Imafuku H. et al. The Current Challenges in Developing Biological and Clinical Predictors of Congenital Cytomegalovirus Infection // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 22 (24). — P. 13487. Published 2021 Dec 15. DOI: 10.3390/ijms222413487
20. Juno J.A., van Bockel D., Kent S.J. et al. Cytotoxic CD4 T Cells-Friend or Foe during Viral Infection? // *Front. Immunol.* — 2017. — Vol. 8. — P. 19. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00019
21. Lei J., Xie L., Zhao H. et al. Maternal CD 8+ T-cell depletion alleviates intrauterine inflammation-induced perinatal brain injury // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2018. — Vol. 79. — P. e12798 DOI: 10.1111/aji.12798
22. Messinger C.J., Lipsitch M., Bateman B.T. et al. Association Between Congenital Cytomegalovirus and the Prevalence at Birth of Microcephaly in the United States // *JAMA Pediatr.* — 2020. — Vol. 174 (12). — P. 1159–1167. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.3009
23. Pass R.F., Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention // *F1000Res.* — 2018. — Vol. 7. — P. 255. DOI: 10.12688/f1000research
24. Luck S.E., Wieringa J.W., Blázquez-Gamero D., et al. Congenital cytomegalovirus — a European expert consensus statement on diagnosis and management // *Pediatr Infect Dis J.* — 2017. — Vol. 36. — P. 1205–213. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763
25. Takemoto K., Oshiro M., Sato Y. et al. Outcomes in symptomatic preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection // *Nagoya J Med Sci.* — 2021. — Vol. 83 (2). — P. 311–319. DOI: 10.18999/najms.83.2.311
26. Anne-Aurélien L., Souad B., Leila K. Clinical Findings and Autopsy of a Preterm Infant with Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection // *AJP Rep.* — 2016. — Vol. 6 (2). — P. e198–e202. DOI: 10.1055/s-0035-1566249v
27. Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect Dis.* — 2017. DOI: [org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
28. Vetrova N.S., Savvateeva V.G. Long term consequences of symptomatic cytomegalovirus infection in the first months of life // *Pediatrics named after G.N. Speransky.* — 2016. — Vol. 95 (2).
29. Imafuku H., Yamada H., Uchida A. et al. Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10. — P. 19706. DOI: 10.1038/s41598-020-76772-1
30. Cofre F., Delpiano L., Labraña Y. et al. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post-natal. Recomendaciones Del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología. 2016 // *Rev Chil infectología.* — 2016. — Vol. 33 (2). — P. 191–216. DOI: 10.4067/s0716-10182016000200010
31. Leyder M., Vorrsselmans A., Done E. et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring // *Am J Obstet Gynecol.* — 2016. — Vol. 215 (5). — P. 638.e1–638.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.003
32. Faure-Bardon V., Magny J.F., Parodi M. et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy // *Clin Infect Dis.* — 2019. — Vol. 69 (9) — P. 1526–1532. DOI: 10.1093/cid/ciy1128
33. Sanchez T.R., Datlow M.D., Nidecker A.E. Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: a case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection // *Neuroradiol J.* — 2016. — Vol. 29. — P. 314–316. DOI: 10.1177/1971400916665372
34. Yamamoto A.Y., Anastasio A.R.T., Massuda E.T. et al. Contribution of congenital cytomegalovirus infection to permanent hearing loss in a highly seropositive population: the Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* — 2020. — Vol. 70 (7). — P. 1379–1384. DOI: 10.1093/cid/ciz413
35. Liu P.H., Hao J.D., Li W.Y. et al. Congenital cytomegalovirus infection and the risk of hearing loss in childhood: A PRISMA-compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* — 2021. — Vol. 100 (36). — P. e27057. DOI: 10.1097/MD.00000000000027057
36. Bartlett A.W., McMullan B., Rawlinson W.D. et al. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a systematic review // *Rev. Med. Virol.* — 2017.
37. Carraro M., Almishaal A., Hillas E. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection causes degeneration of cochlear vasculature and hearing loss in a mouse model // *Journal of the Association for Research*

- in Otolaryngology: JARO. — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 263–273. DOI: 10.1007/s10162-016-0606-4
38. Salomé Serena. The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection // *Frontiers in pediatrics*. — 2020. — Vol. 8. — P. 217. DOI: 10.3389/fped.2020.00217
39. Puhakka L., Lappalainen M., Lonnqvist T. et al. The burden of congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study of 20 000 infants in Finland // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* — 2018.
40. Uchida A., Tanimura K., Morizane M. et al. Clinical Factors Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection: A Cohort Study of Pregnant Women and Newborns // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 71. — P. 2833–2839. DOI: 10.1093/cid/ciz1156
41. Laura Puhakka, Maija Lappalainen, Tuula Lönqvist et al. Hearing outcome in congenitally CMV infected children in Finland — Results from follow-up after three years age // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2022. — Vol. 156. — P. 111099. ISSN 0165-5876.
42. Lanzieri T.M., Chung W., Flores M., et al. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection // *Pediatrics*. — 2017. — Vol. 139 (3). — P. e20162610. DOI: 10.1542/peds.2016-2610
43. Wieringen A., Boudewyns A., Sangen A. et al. Unilateral congenital hearing loss in children: challenges and potentials // *Hear. Res.* — 2019. — Vol. 372. — P. 29–41.
44. Fitzpatrick E.M., Gaboury I., Durieux-Smith A. et al. Auditory and language outcomes in children with unilateral hearing loss // *Hear. Res.* — 2019. — Vol. 372. — P. 42–51.
45. Thomas J.P., Neumann K., Dazert S., Voelter C. Cochlear implantation in children with congenital single-sided deafness // *Otol. Neurotol.* — 2017. — Vol. 38. — P. 496–503.
46. Klase Z.A., Khakhina S., Schneider Ade B. et al. Zika fetal neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2016. — Vol. 10 (8). DOI: 10.1371/journal.pntd.0004877
47. Shapiro-Mendoza C.K., Rice M.E., Galang R.R. et al. Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy — U.S. territories, January 1, 2016 — April 25, 2017 // *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2017. — 2017. — Vol. 66 (23). — P. 615–621. DOI: 10.15585/mmwr.mm6623e1
48. Zhang X.-Y., Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns // *Chin. Med. J.* — 2019. — Vol. 132. — P. 2109. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
49. Lazarini F., Katsimpardi L., Levivien S. et al. Congenital cytomegalovirus infection alters olfaction before hearing deterioration in mice // *J Neurosci.* — 2018. — Vol. 38 (49). — P. 10424–10437. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0740-18.2018.
50. Han D., Byun S.H., Kim J. et al. Human cytomegalovirus IE2 protein disturbs brain development by the dysregulation of neural stem cell maintenance and the polarization of migrating neurons // *J Virol.* — 2017. — Vol. 91. DOI: 10.1128/JVI.00799-17
51. Escobar Castellanos, S. de la Mata Navazo, M. Carrón Bermejo et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection // *Neurologia (English Edition)*. — 2022. — Vol. 37 (2). — P. 122–129, ISSN 1173-5808. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.11.011
52. Smithers-Sheedy H., Raynes-Greenow C., Badawi N. et al. Congenital cytomegalovirus among children with cerebral palsy // *J Pediatr.* — 2017. — Vol. 181. — P. 267–271.
53. Xu H., Zhang L., Xuan X.Y. et al. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study // *BMC Pediatr.* — 2020. — Vol. 20 (1). — P. 555. Published 2020 Dec 8. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3
54. Constantino J.N., Marrus N. The Early Origins of Autism // *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* — 2017. — Vol. 26 (3). — P. 555–570.
55. Jones K.L., Croen L.A., Yoshida C.K. et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation // *Molecular psychiatry*. — 2017. — Vol. 22 (2). — P. 273–279.
56. Slawinski B.L., Talge N., Ingersoll B. et al. Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children // *Am J Reprod Immunol.* — 2018. — Vol. 79 (5). — P. e12840. DOI: 10.1111/aji.12840
57. Lipitz S., Elkan Miller T., Yinon Y. et al. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2020 Oct. — Vol. 56 (4). — P. 572–578. DOI: 10.1002/uog.21946 PMID: 31858642.
58. Turriziani Colonna A., Buonsenso D., Pata D. et al. Long-Term Clinical, Audiological, Visual, Neurocognitive and Behavioral Outcome in Children with Symptomatic and Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Treated with Valganciclovir // *Front Med (Lausanne)*. — 2020. — Vol. 7. — P. 268. Published 2020 Jul 24. DOI: 10.3389/fmed.2020.00268
59. Kobas M., Bickle Graz M., Truttmann A.C. et al. Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus infection // *Swiss Med Wkly.* — 2018. — P. 148.
60. Osterholm E.A., Schleiss M.R. Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences? // *Rev Med Virol.* — 2020. — Vol. 30 (6). — P. 1–11. DOI: 10.1002/rmv.2117
61. Gunkel J., de Vries L.S., Jongmans M. et al. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection // *Pediatrics*. — 2018. — Vol. 141 (2). DOI: 10.1542/peds.2017-0635
62. Kono Y., Yonemoto N., Kusuda S. et al. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III // *Brain Dev.* — 2016. — Vol. 38 (4). — P. 377–385. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.10.010
63. Jin H.D., Demmler-Harrison G.J., Coats D.K. et al. Long-term visual and ocular sequelae in patients with congenital cytomegalovirus // *Pediatr Infect Dis J.* — 2017. — Vol. 36. — P. 877–882.
64. Ross S.A., Michaels M.G., Ahmed A. et al. Contribution of Breastfeeding to False-Positive Saliva Polymerase Chain Reaction for Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening // *J Infect Dis.* — 2018. — Vol. 217 (10). — P. 1612–1615.

УДК 612.648.1:

Е.М. МИХЕЕВА, Н.И. ПЕНКИНА

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Контактная информация:**Михеева Елена Михайловна** — аспирант кафедры педиатрии и неонатологии**Адрес:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, **тел.:** +7-906-819-92-56, **e-mail:** alena-sher@yandex.ru

Изучение потенциальных рисков для здоровья детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), является важным для общественного здравоохранения.

Цель исследования — изучение иммунологического статуса детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей. Группу сравнения составили дети первого года жизни от спонтанной беременности, из них 45 доношенных и 46 недоношенных детей.

Результаты. Для детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, характерна сниженная резистентность организма ($p < 0,001$). У большинства доношенных детей, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни были установлены лабораторные признаки вторичных иммунодефицитов: патология клеточного звена иммунитета представлена Т-клеточной лимфопенией ($p < 0,001$), патология гуморального звена — дисиммуноглобулинемиями (гипоиммуноглобулинемиями А и G, гипериммуноглобулинемией E), изменения интерферонового статуса в виде недостаточной продукции IFN- α ($p = 0,023$) и IFN- γ ($p < 0,001$). У недоношенных детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, характерными иммунологическими изменениями на первом году жизни явились: дисбаланс основных популяций лимфоцитов при анализе клеточного иммунитета, напряженность гуморального иммунитета выражалась в снижении концентрации IgA ($p = 0,011$) и IgG ($p = 0,048$), повышении содержания IgM ($p = 0,026$); выявлена сниженная способность к продукции иммунного IFN- α ($p = 0,001$) и IFN- γ ($p = 0,021$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни, нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, недостаточностью системы интерферона.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, часто болеющие дети, иммунитет.

(Для цитирования: Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 41–45)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-41-45

E.M. MIKHEEVA, N.I. PENKINA

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Immunological status in children of the first year of life born as a result of assisted reproductive technologies

Contact details:**Mikheeva E.M.** — postgraduate student of the Department of Pediatrics and Neonatology, neonatologist**Address:** 281 Kommunarov St., Izhevsk, Russian Federation, 426034, **tel.:** +7-906-819-92-56, **e-mail:** alena-sher@yandex.ru

Studying the potential health risks for babies born using assisted reproductive technologies (ART) is important for public health.

The purpose — to study the immunological status of children born using ART.

Material and methods. A clinical and immunological examination of 82 children of the first year of life born with the use of ART was carried out, including 35 full-term and 47 premature babies. The comparison group consisted of children of the first year of life from spontaneous pregnancy, including 45 full-term and 46 premature babies.

Results. Children of the first year of life born with the use of ART are characterized by a reduced resistance of the organism ($p < 0.001$). In most full-term infants conceived using ART, laboratory signs of secondary immunodeficiencies were established in the first year of life: pathology of the cellular immunity is represented by T- cell lymphopenia ($p < 0.001$), pathology of the humoral immunity — by dysimmunoglobulinemia (hypoimmunoglobulinemia A and G, hyperimmunoglobulinemia E), changes in the interferon status in the form of insufficient production of IFN- α ($p = 0.023$) and IFN- γ ($p < 0.001$). In premature infants conceived with ART, the characteristic immunological changes in the first year of life were: imbalance of the main populations of lymphocytes in the analysis of cellular immunity; the intensity of humoral immunity was expressed in a decrease in the concentration of IgA ($p = 0.011$) and IgG ($p = 0.048$), an increase in the content of IgM ($p = 0.026$); a reduced ability to produce immune IFN- α ($p = 0.001$) and IFN- γ ($p = 0.021$) was revealed.

Conclusion. The data obtained indicate a high incidence of respiratory infections in the first year of life in children born with the use of ART, as well as violations of the cellular and humoral links of immunity, insufficiency of the interferon system.

Key words: assisted reproductive technologies, frequently ill children, immunity.

(For citation: Mikheeva E.M., Penkina N.I. Immunological status in children of the first year of life born as a result of assisted reproductive technologies. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 41–45)

Во всем мире после лечения бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) родилось более 8 млн детей [1]. Большинство исследований, посвященных изучению потенциальных рисков для здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, указывают на неблагоприятные перинатальные исходы [2–5], метаболические [6, 7] и онкологические риски [8]. Однако, по наблюдениям специалистов, у детей, родившихся с помощью ВРТ, также существует повышенный риск различных иммунологических нарушений [9, 10]. В немногочисленных работах выявлена высокая распространенность заболеваний, связанных с иммунитетом, включая патологию обмена веществ, аллергические нарушения (астма, атопический дерматит, аллергический ринит), частые инфекционные процессы [11–13]. Приводятся данные, что дети, рожденные с применением ВРТ, требуют более частых и длительных госпитализаций в отделения соматического и инфекционного профиля. [14]. Состояние иммунной системы у детей, зачатых с помощью ВРТ, изучено мало, данные носят противоречивый характер, и исследования проводятся чаще у детей в возрасте старше трех лет. Основные механизмы в изменениях иммунного статуса у детей данной группы остаются неясными.

Целью исследования явилось изучение иммунологического статуса детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы

Проведено обследование 82 детей первого года жизни, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности с применением ВРТ, проживающих в Удмуртской Республике, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей. Группу сравнения составили дети первого года жизни от одноплодной и многоплодной спонтанной беременности, из них 45 доношенных и 46 недоношенных детей.

Определение показателей клеточного иммунитета проводилось с помощью иммунофенотипирования лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии. Оценка показателей гуморального иммунитета проводилась путем исследования титров иммуноглобулинов IgA, Ig M, Ig Gc помощью метода ИФА (тест-система «Иммуноскрин-G, M, A-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест», Россия). Для оценки интерфероновидного статуса проводили количественный анализ циркулирующих интерферонов α (альфа) и γ (гамма) в сыворотках крови пациентов

методом ИФА (тест-система «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics-17. Оценка значимости различий качественных данных выборки проводилась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше. Обследование и лечение пациентов проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики.

Результаты

Исследование показало, что у подавляющего большинства детей первого года жизни, родившихся с применением ВРТ, выявлены отклонения в состоянии здоровья, а также различные иммунологические нарушения.

Анализ резистентности организма у детей, рожденных с применением ВРТ, показал, что они статистически значимо чаще болели на первом году жизни. Установлено, что высокие показатели резистентности отмечались лишь у 8,6% доношенных (в группе сравнения — 60,0%, $\chi^2 = 22,217$, $p < 0,001$) и 19,1% недоношенных детей (в группе сравнения — 52,2%, $\chi^2 = 11,075$, $p = 0,001$), что иллюстрируют табл. 1, 2.

Средний уровень резистентности регистрировался у 45,7% доношенных ($p > 0,05$) и у 42,5% недоношенных ($p > 0,05$) детей. Статистически значимо чаще сниженная резистентность выявлена как у доношенных ($p < 0,001$), так и у недоношенных детей группы наблюдения ($p < 0,001$), что представлено в табл. 1, 2.

Установлено, что 45,7% доношенных детей группы наблюдения к концу первого года жизни относились к категории часто болеющих (ЧБД), что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). В структуре болезней органов дыхания у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, преобладали респираторные инфекции: острый назофарингит (51,4 и 26,6%, $\chi^2 = 5,150$, $p = 0,023$), острый фарингит (28,5 и 11,1%, $\chi^2 = 3,940$, $p = 0,047$) и острый бронхит (8,6 и 0%, $\chi^2 = 4,007$, $p = 0,045$).

К концу первого года жизни 31,9% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, относились к группе часто болеющих (в группе сравнения — 2,2%, $\chi^2 = 14,436$, $p < 0,001$). В течение

Таблица 1. Распределение доношенных детей в зависимости от резистентности организма
Table 1. Distribution of full-term babies depending on the body resistance

Резистентность организма	Основная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 45)	Уровень значимости	
			χ^2	P
Высокая	8,6%	60,0%	22,217	0,000*
Средняя	45,7%	33,3%	1,272	0,259
Сниженная	45,7%	6,7%	16,576	0,000*
Резко сниженная	0%	0%	0	0

Примечание: * — статистическая значимость различий показателей группы наблюдения и сравнения (* — $p < 0,001$).
Note: * — statistical significance of differences between observation and comparison groups (* — $p < 0.001$).

Таблица 2. Распределение недоношенных детей в зависимости от резистентности организма
Table 2. Distribution of premature babies depending on the body resistance

Резистентность организма	Основная группа (n = 47)	Группа сравнения (n = 46)	Уровень значимости	
			χ^2	P
Высокая	19,1%	52,2%	11,075	0,001*
Средняя	42,5%	45,6%	0,261	0,609
Сниженная	31,9%	2,2%	14,436	0,000*
Резко сниженная	6,4%	0%	3,034	0,082

Примечание: * — статистическая значимость различий показателей группы наблюдения и сравнения (* — $p < 0,001$).
Note: * — statistical significance of differences between observation and comparison groups (* — $p < 0.001$).

первого полугодия жизни респираторные инфекции отмечались у 48,9% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ (в группе сравнения — 39,1%, $\chi^2 = 0,907$, $p > 0,05$). Следует отметить, что во втором полугодии жизни частота респираторных инфекций у недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, составила 97,8% и была статистически значимо выше показателей группы сравнения ($\chi^2 = 12,416$, $p < 0,001$). У 65,9% недоношенных детей группы наблюдения респираторные вирусные инфекции протекали с осложнениями (в группе сравнения — 23,9%, $\chi^2 = 16,593$, $p < 0,001$). В структуре осложнений ОРВИ преобладали бронхиты, пневмонии, гнойные отиты. Отражением степени тяжести течения острых респираторных заболеваний является необходимость в госпитализации и ее длительность. По результатам проведенного исследования, госпитализировано в условия стационара 36,1% недоношенных детей группы наблюдения на первом году жизни (в

группе сравнения — 17,3%, $\chi^2 = 4,171$, $p = 0,041$). Статистически значимых различий в длительности госпитализации недоношенных детей обеих групп не выявлено.
Рецидивирующие респираторные инфекции способствуют нарушениям функционального состояния организма, развитию хронической патологии. Одним из важных факторов в росте инфекционно-воспалительных заболеваний у детей первого года жизни является снижение эффективности иммунного ответа.
Патология клеточного звена иммунитета у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, представлена дисбалансом основных популяций лимфоцитов. Установлено, что в возрасте 6 месяцев жизни у доношенных детей основной группы определяется Т-клеточная лимфопения: относительное и абсолютное снижение CD3+ ($p < 0,001$) и CD4+лимфоцитов ($p < 0,001$), снижение относительного содержания CD8+ ($p = 0,001$), абсолютного

содержания CD16+/56+ лимфоцитов ($p = 0,002$). На первом году жизни изменения в иммунном статусе у доношенных детей группы наблюдения были представлены Т-лимфоцитопенией: снижением относительного и абсолютного содержания CD3+ ($p < 0,001$) и CD8+ ($p < 0,001$) лимфоцитов, относительного содержания CD4+ лимфоцитов (при нормальном значении абсолютного содержания, $p < 0,001$), повышением абсолютного и относительного содержания CD19+ лимфоцитов ($p < 0,001$).

Нарушения клеточного иммунитета выявлены у большинства недоношенных детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. В возрасте 6 месяцев жизни выявлены следующие изменения: снижение относительного содержания CD4+ лимфоцитов ($p = 0,030$), повышение относительного и абсолютного содержания CD19+ лимфоцитов ($p < 0,001$), абсолютного содержания CD16+/56+ лимфоцитов ($p < 0,001$). На первом году жизни изменения в иммунном статусе проявлялись Т-лимфоцитопенией: снижением относительного содержания CD3+ ($p < 0,001$) и CD8+ ($p = 0,012$) лимфоцитов, относительного ($p < 0,001$) и абсолютного содержания CD4+ лимфоцитов ($p = 0,026$); повышением относительного содержания CD19+ лимфоцитов ($p < 0,001$), абсолютного и относительного содержания CD16+/56+ лимфоцитов ($p < 0,001$).

Патология гуморального звена иммунитета у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни была представлена дисиммуноглобулинемией. Статистически значимо чаще регистрировалась гипоиммуноглобулинемия А как в возрасте 6 месяцев (40,6 и 12,5%, $\chi^2 = 6,488$, $p = 0,011$), так и при достижении одного года жизни (34,3 и 12,5%, $\chi^2 = 4,267$, $p = 0,039$). Гипоиммуноглобулинемия G выявлена у 37,5% доношенных детей группы наблюдения в возрасте 6 месяцев жизни (в группе сравнения — 9,4%, $\chi^2 = 7,053$, $p = 0,008$) и у 31,2% детей в возрасте 12 месяцев (в группе сравнения — 9,4%, $\chi^2 = 4,730$, $p = 0,030$). Необходимо отметить, что дефицит IgG, который участвует во вторичном иммунном ответе, снижает эффективность вакцинации. Установлено, что гипериммуноглобулинемия E, характерная для атопии, диагностировалась у 34,3% доношенных детей группы наблюдения при достижении одного года жизни, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (12,5%, $\chi^2 = 4,267$, $p = 0,039$).

Напряженность гуморального иммунитета у недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни выражалась в снижении концентрации IgA и IgG, повышении содержания IgM. Как свидетельствуют полученные результаты, гипоиммуноглобулинемия А выявлена у 40,6% недоношенных детей основной группы в возрасте 6 месяцев ($\chi^2 = 6,488$, $p = 0,011$), и у 37,5% — в возрасте 12 месяцев ($\chi^2 = 3,925$, $p = 0,048$), что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения. У 40,6% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, в возрасте 6 месяцев выявлен повышенный уровень IgM в сыворотке крови, который появляется при первичном иммунном ответе и является стимулятором классического пути активации системы комплемента (в группе сравнения — 15,6%, $\chi^2 = 4,947$, $p = 0,026$). К концу первого года жизни гипериммуноглобулинемия M сохранялась у 37,5% недоношенных детей группы наблюдения, что было статистически значимо чаще, чем

в группе сравнения (12,5%, $\chi^2 = 5,333$, $p = 0,021$). Установлено, что гипоиммуноглобулинемия G диагностировалась чаще у недоношенных детей группы наблюдения в возрасте 6 месяцев жизни (37,5 и 15,6% соответственно, $\chi^2 = 3,925$, $p = 0,048$). Гипериммуноглобулинемия E выявлялась чаще у обследованных детей группы наблюдения в возрасте одного года жизни (37,5 и 15,6% соответственно, $\chi^2 = 3,925$, $p = 0,048$).

Иммунная система находится в неразрывной связи с системой интерферонов. Исследование параметров интерферонового статуса у детей, рожденных с применением ВРТ, проводилось в возрасте 6 и 12 месяцев жизни. Оценка результатов проводилась по степеням недостаточности α - и γ -ИФН (Burtis C.A., 2006).

Проведенный анализ интерферонового статуса показал, что у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, наблюдается недостаточность системы интерферонов, как в возрасте 6 месяцев жизни, так и при достижении 12 месяцев жизни. Уровень IFN- α был в пределах нормальных значений у 28,0% доношенных детей группы наблюдения в возрасте 6 месяцев жизни, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения (60,0%, $\chi^2 = 5,195$, $p = 0,023$). Недостаточность IFN- α сохранялась у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, и в возрасте 12 месяцев жизни, преимущественно I степени (60,0 и 28,0% соответственно, $\chi^2 = 5,195$, $p = 0,023$). Необходимо отметить, что нормальные показатели IFN- γ выявлялись редко в обеих группах. Недостаточность IFN- γ II степени определялась чаще у детей группы наблюдения в возрасте 6 ($p < 0,001$) и 12 месяцев жизни ($p = 0,001$), чем в группе сравнения.

Показатели системы интерферонов у недоношенных новорожденных отличаются сниженной способностью к продукции иммунного IFN- α и IFN- γ . Недостаточность IFN- α I степени в возрасте 6 месяцев жизни выявлялась у недоношенных детей обеих групп с одинаковой частотой ($p > 0,05$). Установлено, что недостаточность IFN- α II степени в возрасте 6 месяцев жизни чаще диагностировалась у недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (40,0 и 8,0% соответственно, $\chi^2 = 7,018$, $p = 0,008$). К 12 месяцам жизни нормальные показатели IFN- α отмечались лишь у 16,0% недоношенных детей группы наблюдения, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения (44,0%, $\chi^2 = 4,667$, $p = 0,037$). Недостаточность IFN- α II степени у недоношенных детей группы наблюдения диагностировалась чаще (36,0 и 0% соответственно, $\chi^2 = 10,976$, $p = 0,001$).

Недостаточность IFN- γ у недоношенных детей в возрасте 6 месяцев жизни выявлена с одинаковой частотой, без существенных межгрупповых различий. Нарушения интерферонового статуса в виде недостаточности IFN- γ II степени определялись у 56,0% недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в возрасте одного года жизни, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (24,0%, $\chi^2 = 5,333$, $p = 0,021$).

Выводы

У детей первого года жизни, зачатых с помощью ВРТ, выявлены нарушения резистентности организма, иммунологические изменения. Патология кле-



точного звена иммунитета представлена дисбалансом основных популяций лимфоцитов. Нарушения гуморального звена иммунитета на первом году жизни были представлены дисиммуноглобулинемиями. Недостаточность системы интерферонов, как в возрасте 6 месяцев, так и при достижении 12 месяцев жизни выявлена как у доношенных, так и у недоношенных детей, родившихся с помощью ВРТ. Необходимо формирование комплексной программы оздоровления для каждого ребенка с учетом его индивидуальных особенностей.

Михеева Е.М.

<https://orcid.org/0000-0001-8440-8692>

Пенкина Н.И.

<https://orcid.org/0000-0003-4427-3900>

Литература

1. David Adamson G., de Mouzon J., Chamberset G.M. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 // *Fertil Steril.* — 2018. — Vol. 110. — P. 1067–1080.
2. D'Angelo D.V., Whitehead Ph.D., Helms K. et al. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment // *Fertil Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 314–320.e312.
3. Kallen B., Finnstrom O., Lindam A., Nilsson E. et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126. — P. 270–276.
4. Hayashi M., Nakai A., Satoh S. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used // *Fertil Steril.* — 2012. — Vol. 98. — P. 922–928.
5. Messerlian C., Maclagan L., Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction.* — 2013. — Vol. 28 (1). — P. 125–137.
6. Chen M., Wu L., Zhao J. et al. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63. — P. 3189–3198.
7. Ceelen M., van Weissenbruch M., Roos J., Vermeiden J. et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 3417–3423.
8. Bruinsma F., Venn A., Lancaster P. et al. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 604–607.
9. Argyraki M., Damdimopoulou P., Chatzimeletiou K. et al. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health // *Human Reproduction Update.* — 2019. — Vol. 25 (6). — P. 777–801.
10. Xu X., Wu H., Bian Y. et al. The altered immunological status of children conceived by assisted reproductive technology // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2021. — Vol. 19. — P. 171.
11. Carson C., Sacker A., Kelly Y. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study // *Human Reproduction.* — 2013. — Vol. 28 (2). — P. 471–479.
12. Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* — 2017. — Vol. 32. — P. 1957–1973.
13. Yeung E.H., Sundaram R., Bell E.M. et al. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age // *Hum Reprod.* — 2016. — Vol. 31. — P. 1621–1628.
14. Bonduelle M., Wennerholm U.B., Loft A. et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception // *Hum Reprod.* — 2005. — Vol. 20. — P. 413–419.

УДК 631.523

А.В. ЛУКША, Н.А. МАКСИМОВИЧ, О.В. ГОРЧАКОВА, И.Э. ГУЛЯЙ, В.Р. ШУЛИКА

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии — eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией

Контактная информация:

Лукша Александр Викторович — ассистент 1-й кафедры детских болезней

Адрес: 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80, тел.: +375 (0152) 44-81-21, e-mail: drluksha@mail.ru

Цель исследования — изучить влияние полиморфных вариантов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии — eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 111 детей, среди них: 51 пациент с артериальной гипертензией, 30 — с высоким нормальным артериальным давлением и 30 условно здоровых детей. Определение полиморфных локусов 894G/T и T786C гена NOS3 проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Количественное определение уровня eNOS в плазме крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа. Концентрацию стабильных метаболитов монооксида азота (нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса.

Результаты. Установлено, что среди детей Гродненской области преобладает гомозиготный генотип GG и G-аллель полиморфного локуса 894G/T гена NOS3 и гетерозиготный генотип TC и T-аллель полиморфного варианта T786C гена NOS3. Присутствие в генотипе аллели T полиморфного варианта 894G/T гена NOS3 у детей с артериальной гипертензией ассоциировано со снижением экспрессии eNOS и уровня NOx по сравнению с носителями аллели T среди здоровых детей. Гетерозиготный генотип T786C и аллель C полиморфизма T786C гена NOS3 у детей с артериальной гипертензией характеризуется низким уровнем NOx по сравнению с носителями аналогичного генотипа и аллели среди здоровых детей.

Ключевые слова: дети, артериальная гипертензия, эндотелиальная синтаза оксида азота, метаболиты оксида азота, полиморфизм гена NOS3.

(Для цитирования: Лукша А.В., Максимович Н.А., Горчакова О.В., Гуляй И.Э., Шулика В.Р. Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии — eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 46–50)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-46-50

A.V. LUKSHA, N.A. MAXIMOVICH, V.V. HARCHAKOVA, I.E. GULYAI, V.R. SHULIKA

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Effect of the polymorphisms 894G/T and T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products — eNOS and NO in children with arterial hypertension

Contact details:

Luksha A.V. — Assistant Lecturer of the Department of Pediatrics I

Address: 80 Gorkogo St., Grodno, Republic of Belarus, 230009, tel.: +375 (0152) 44-81-21, e-mail: drluksha@mail.ru

The purpose — to study the effect of the polymorphic variants 894G/T and T786C of NOS3 gene of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products — eNOS and NO in children with arterial hypertension.

Material and methods. We examined 111 children, including 51 patients with arterial hypertension, 30 patients with high-normal blood pressure and 30 healthy children. The polymorphism of the study genes was studied using a real-time polymerase chain reaction. Determination of plasma concentrations of eNOS was performed with enzyme immunoassay. NO metabolites, nitrate and nitrite (NOx) production were determined using the Griess reaction.

Results. Among the children of the Grodno region, the homozygous GG genotype and the G-allele of the polymorphic locus 894G/T of the NOS3 gene and the heterozygous TC genotype and the T-allele of the T786C polymorphic variant of the NOS3 gene predominate. The presence of the T allele 894G/T of the NOS3 gene in children with arterial hypertension is associated with a decrease eNOS expression and NOx levels compared with T allele carriers among healthy children. Heterozygous genotype 786TC and allele C of T786C polymorphism of the NOS3 gene in children with arterial hypertension are characterized by a low level of NOx compared with healthy children.

Key words: children, arterial hypertension, endothelial nitric oxide synthase, nitric oxide metabolites, NOS3 gene polymorphism.

(For citation: Luksha A.V., Maximovich N.A., Harchakova V.V., Gulyai I.E., Shulika V.R. Effect of the polymorphisms 894G/T and T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products — eNOS and NO in children with arterial hypertension. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 46–50)

В настоящее время функциональному состоянию эндотелия придается большое значение в изучении этиологии, патогенеза и прогрессирования артериальной гипертензии. Основным вазоактивным метаболитом, определяющим регуляцию сосудистого тонуса эндотелия, является эндотелиальный фактор релаксации — оксид азота (NO) [1–3]. NO представляет собой восстановленную форму монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 с, которая образуется посредством окисления терминальной группы гуанидина аминокислоты L-аргинина [1, 3, 4]. Основным катализатором этой реакции выступает фермент — синтаза оксида азота (NOS).

В настоящее время идентифицированы три изоформы NOS: NOS-1 — нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS), NOS-2 — индуцибельная (iNOS) или макрофагальная (mNOS) и NOS-3 — эндотелиальная (eNOS) [3, 5]. Две изоформы (nNOS и mNOS) локализованы главным образом в цитоплазме клеток, eNOS содержится в мембранах клеток. Все изоформы NOS катализируют образование NO, имеют сходную структуру, однако механизм действия, локализация каждой изоформы и биологический эффект имеют специфические особенности [6–9]. Имеются научные данные о существовании четвертой изоформы — митохондриальной NOS (mtNOS), убедительно подтверждающие участие митохондрий в продукции NO [10–12].

В норме образование NO происходит в основном с помощью eNOS (nNOS продуцируют NO в очень малых количествах) [6]. Эндотелиальная NO-синтаза является продуктом экспрессии гена NOS3. Ген NOS3 расположен на длинном плече 7 хромосомы (7q35–7q36) и содержит 25 интронов и 26 экзонов, которые кодируют мРНК из 4052 нуклеотидов [6, 13, 14]. Функциональная роль eNOS и ее способность синтезировать NO определяется как уровнем экспрессии самого фермента в тканях, так и процессами, приводящими к изменению ее активности [15]. При эндотелиальной дисфункции отмечается нарушение синтеза и биодоступности NO вследствие подавления экспрессии / инактивации eNOS, уменьшением уровня L-аргинина, кофакторов NO-синтазы, повышением эндогенных ингибиторов NO или из-за повышенного распада NO активными формами кислорода [16, 17]. На регуляцию NOS3 на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях могут влиять генетические полиморфизмы в гене NOS3 [14].

В настоящее время известно о более чем 1700

генетических вариациях гена NOS3 [14]. Некоторые из них считаются функциональными, поскольку наличие их в генотипе влияет на экспрессию или активность NOS3 [18]. Уменьшенная продукция eNOS обуславливает снижение концентрации NO в кровеносном русле, вследствие чего снижается вазодилатация, что может быть важным механизмом развития артериальной гипертензии.

Наиболее изучаемыми научным сообществом полиморфизмами являются три полиморфных варианта гена NOS3: 4a/4b в 5 интроне, структурная замена 894G>T в 7 экзоне и полиморфизм промоторной области гена — 786T>C.

Относительно хорошо изученным является однонуклеотидный полиморфизм (SNP, single nucleotide polymorphism) SNPrs2070744, широко известный как T786C. Nakayama M. et al. показали, что в случае замены тимина (T) на цитозин (C) в положении (-786) промотора приводит к снижению его активности [14, 19]. Предполагают, что возможный механизм влияния мутации T786C в промоторе гена NOS3 обусловлен специфическим связыванием с репликационным белком A1, что приводит к снижению экспрессии eNOS [14, 20]. В случае пониженной активности промотора в результате замены T786C наблюдается уменьшение количества информационных РНК и белковых молекул eNOS, что приводит к соответствующему уменьшению синтеза NO.

SNP rs1799983 расположен в экзоне 7 и соответствует замене гуанина (G) на тимин (T) в положении 894 гена NOS3, что приводит к замене глутамин (Glu) на аспартат (Asp) в положении 298 белка, поэтому этот SNP известен как Glu298Asp [13, 14]. Эта замена приводит к уменьшению связывания eNOS с кавеолином-1 и уменьшению ее доступности в эндотелиальных клетках, что приводит к снижению eNOS, доступного для активации Ca²⁺-связывающего белка — кальмодулина, что в итоге снижает продукцию NO [21].

Одним из примеров сердечно-сосудистых заболеваний, для которых нарушение образования эндогенного NO является важным патогенетическим механизмом, является артериальная гипертензия. Анализ опубликованных ранее данных не позволяет однозначно ответить на вопрос: как изменяется уровень NO в сосудах при артериальной гипертензии. В некоторых работах показано как снижение содержания метаболитов NO, так и его значительное повышение в крови пациентов с артериальной гипертензией [22–24, 26].

Внедрение современных методов типирования и изучение на их основе популяционных особенностей генотипов и аллельных полиморфизмов генов являются одной из актуальных задач на пути повышения эффективности до нозологической диагностики заболеваний, особенно среди лиц молодого возраста. Поэтому изучение ассоциации генетических полиморфизмов и метаболизма эндогенного NO в аспекте сердечно-сосудистой патологии представляется наиболее актуальным.

Цель исследования — изучить влияние полиморфных вариантов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии — eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Обследовано 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, медиана возраста составила 15,2 (14,0; 16,5). Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу (n = 51) составили дети с артериальной гипертензией, 2 группу (n = 30) — с высоким нормальным артериальным давлением, 3 группу — 30 здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения. Генотипирование по двум описанным полиморфным маркерам 894G/T и T786C гена eNOS проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови 90 детей. По результатам генотипирования установлено, что анализируемая выборка находится в равновесии согласно критерия Харди — Вайнберга для полиморфных вариантов гена eNOS (p > 0,05), что дает возможность интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки. Количественное определение уровня eNOS в плазме крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа. Концентрацию стабильных метаболитов монооксида азота (нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса.

Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0

для Windows (StatSoft, Inc., США). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25 и 75% квартилей. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили с помощью критерия χ^2 . Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Мана — Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты
Полиморфизм 894G/T гена NOS3

По результатам генотипирования полиморфного варианта 894G/T гена NOS3 установлено, что анализируемая выборка детского населения Гродненского региона находится в равновесии по критерию Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 0,12$; $p = 0,9$), что позволяет интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки детей.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта 894G/T гена NOS3 в общей выборке детей Гродненской области (n = 90) показал, что в 55,5% случаев встречался гомозиготный генотип 894GG, гетерозиготный генотип 894GT — в 38,9%, носителями мутантного генотипа 894TT были 5,6%. Генотип 894GG, в отличие от генотипа 894TT, встречался чаще ($\chi^2 = 53,0$, $p < 0,001$). Носителями аллеля 894G являлись 75,0% детей, аллеля 894T — 25,0% ($p < 0,001$).

При статистическом анализе данных, представленных в табл. 1, выявлено, что концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота у детей с артериальной гипертензией с генотипом GT была статистически значимо ниже, по сравнению с носителями аналогичного генотипа среди детей группы 3 ($p = 0,05$). Пациенты-носители генотипа 894GG и 894TT по уровню eNOS статистически не различались ($p > 0,05$).

Таблица 1. Концентрация eNOS при различных генотипах и аллелях полиморфного варианта 894G/T гена eNOS в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))
Table 1. Concentration of eNOS in various genotypes and alleles of the polymorphic variant 894G/T of the NOS3 gene in the studied groups of patients (Me (Q25; Q75))

Генотип, аллель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
GG	484,51 (400,00; 617,93)	627,56 (432,39; 740,67)	565,58 (457,39; 680,50)	> 0,05
GT	494,09 (407,04; 649,82)	554,15 (546,93; 649,22)	657,04 (644,40; 774,97)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
TT	433,10 (327,46; 720,22)	544,33 (410,56; 678,10)	—	$p_{1-2} > 0,05$ p_{1-3}^- p_{2-3}^-
G	484,51 (400,00; 617,93)	627,56 (432,39; 740,67)	565,58 (457,39; 680,50)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
T	433,10 (327,46; 720,22)	544,33 (410,56; 678,10)	657,04 (644,40; 774,97)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблица 2. Уровень стабильных метаболитов монооксида азота при различных генотипах и аллелях полиморфного варианта 894G/T гена NOS3 в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))

Table 2. Level of the stable nitric oxide metabolites in various genotypes and alleles of the polymorphic variant 894G/T of the NOS3 gene in the studied groups of patients (Me (Q25; Q75))

Генотип, аллель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
GG	18,70 (16,56; 21,97)	18,12 (16,72; 19,35)	24,10 (18,03; 28,31)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,03$
GT	20,65 (16,30; 22,13)	14,68 (12,81; 17,81)	21,06 (18,69; 24,84)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,002$
TT	16,56 (16,07; 21,97)	18,90 (18,75; 19,06)	–	$p_{1-2} > 0,05$ p_{1-3}^- p_{2-3}^-
G	18,70 (16,56; 21,97)	18,12 (16,72; 19,35)	24,10 (18,03; 28,31)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,004$
T	16,56 (16,07; 21,97)	18,90 (18,75; 19,06)	21,06 (18,69; 24,84)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,003$

У пациентов группы 1 присутствие в генотипе аллели С и патологической аллели Т ассоциировано со сниженной активностью eNOS по сравнению с носителями аллели С и аллели Т среди здоровых детей ($p = 0,04$).

При сравнении пациентов внутри каждой группы в зависимости от полиморфизма 894G/T гена NOS3 не выявлено статистических различий в концентрации eNOS ($p > 0,05$).

При оценке влияния полиморфизма 894G/T гена NOS3 на уровень метаболитов монооксида азота (табл. 2), установлено, что медиана NOx у детей группы 1 с генотипом GG составила 18,70 (16,56; 21,97), у детей группы 2 — 18,12 (16,72; 19,35) и были статистически значимо ниже по сравнению с носителями аналогичного генотипа среди детей группы 3 — 24,10 (18,03; 28,31) мкмоль/л ($p = 0,02$; $p = 0,03$ соответственно). Также установлено статистически значимое различие в уровне NOx среди детей группы 2 с генотипом GT по сравнению с группой 3 ($p = 0,002$). Носители генотипа TT полиморфного локуса 894T гена NOS3 по уровню NOx статистически не различались ($p > 0,05$).

У пациентов с артериальной гипертензией присутствие в генотипе патологической аллели Т ассоциировано со сниженным уровнем NOx по сравнению с носителями аллели Т среди детей с высоким нормальным артериальным давлением ($p = 0,01$) и группой здоровых детей ($p = 0,02$).

Полиморфизм T786C гена NOS3

Распределение частот генотипов полиморфизма T786C гена NOS3 в общей выборке соответствует теоретически ожидаемому равновесию Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$). При определении частоты полиморфного варианта T786C гена NOS3 в общей выборке пациентов установлено, что диккий генотип 786TT гена eNOS выявлен у 40,9% детей, у 45,5% — генотип 786TC, у 13,6% детей —

гомозиготный мутантный генотип 786CC. Генотипы TT и TC, в отличие от мутантного генотипа CC, встречались чаще ($\chi^2 = 16,5$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 21,4$, $p < 0,001$). Частота аллеля 786T составила 63,6%, аллеля 786C — 36,4% ($p = 0,002$).

При статистическом анализе данных, представленных в табл. 3, установили, что концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота у детей в зависимости от генотипов и аллелей полиморфного локуса T786C гена NOS3 статистически не различались между группой детей с артериальной гипертензией и группой здоровых детей ($p > 0,05$).

При статистическом анализе данных, представленных в табл. 3, установили, что концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота у детей в зависимости от генотипов и аллелей полиморфного локуса T786C гена NOS3 статистически не различались между группой детей с артериальной гипертензией и группой здоровых детей ($p > 0,05$).

При сравнении пациентов внутри каждой группы в зависимости от полиморфизма T786C гена eNOS не выявлено статистических различий в концентрации eNOS ($p > 0,05$).

При анализе данных, представленных в табл. 4, установили, что уровень стабильных метаболитов монооксида азота у детей группы 1 с генотипом TT составил 19,34 (16,87; 22,18) мкмоль/л, у детей группы 2 — 16,72 (14,37; 18,12) мкмоль/л, в группе 3 — 21,80 (19,67; 26,89) мкмоль/л. Наименьший уровень NOx наблюдался среди детей группы 2 и был статистически ниже по сравнению с группой 3 ($p = 0,005$). У детей группы 1 и группы 2 с гетерозиготным генотипом 786TC уровень NOx был достоверно ниже по сравнению с носителями аналогичного генотипа среди детей группы 3 ($p = 0,002$; $p = 0,01$ соответственно). В зависимости от присутствия мутантного генотипа 786CC исследуемые группы по содержанию нитритов и нитратов статистически не различались ($p > 0,05$).

Таблица 3. Концентрация eNOS при различных генотипах и аллелях полиморфного варианта T786C гена eNOS в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))

Table 3. Concentration of eNOS in various genotypes and alleles of the polymorphic variant T786C of the NOS3 gene in the studied groups of patients (Me (Q25; Q75))

Генотип, аллель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
TT	473,59 (412,68; 530,08)	554,15 (494,37; 740,67)	580,63 (451,41; 645,61)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
TC	529,48 (400,00; 747,89)	606,50 (478,64; 663,66)	674,49 (646,81; 814,08)	$> 0,05$
CC	470,72 (378,87; 562,58)	492,96 (410,56; 980,14)	550,54 (496,48; 633,57)	$> 0,05$
T	473,59 (412,68; 530,08)	554,15 (494,37; 740,67)	580,63 (451,41; 645,61)	$> 0,05$
C	470,72 (378,87; 562,58)	492,96 (410,56; 980,14)	550,54 (469,48; 633,57)	$> 0,05$

Таблица 4. Уровень стабильных метаболитов монооксида азота при различных генотипах и аллелях полиморфного варианта T786C гена NOS3 в исследуемых группах пациентов (Me (Q25; Q75))

Table 4. Level of the stable nitric oxide metabolites in various genotypes and alleles of the polymorphic variant T786C of the NOS3 gene in the studied groups of patients (Me (Q25; Q75))

Генотип, аллель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
TT	19,34 (16,87; 22,18)	16,72 (14,37; 18,12)	21,80 (19,67; 26,89)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,005$
TC	18,28 (16,07; 21,97)	18,59 (16,71; 20,17)	28,37 (20,33; 38,28)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,01$
CC	16,96 (10,31; 23,61)	17,81 (12,81; 19,06)	19,01 (15,74; 24,10)	$> 0,05$
T	19,34 (16,87; 22,18)	16,72 (14,37; 18,12)	21,80 (19,67; 26,89)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,0001$
C	16,96 (10,31; 23,61)	17,81 (12,81; 19,06)	19,01 (15,74; 24,10)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,02$

Среди пациентов группы 1 и группы 2 присутствие в генотипе патологической аллели С ассоциировано со сниженным уровнем NOx, по сравнению с носителями С-аллели контрольной группы ($p = 0,01$; $p = 0,02$ соответственно). Медиана уровня NOx у пациентов группы 1, имеющих в генотипе аллель С, составила 16,96 (10,31; 23,61) мкмоль/л, у детей группы 2 — 17,81 (12,81; 19,06) мкмоль/л, у пациентов группы 3 — 19,01 (15,74; 24,10) мкмоль/л. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, которые выявили тенденцию к более низким уровням циркулирующих маркеров, связанных с NO, у лиц, несущих патологическую Т-аллель 894G/Т и С-аллель Т786С гена NOS3 по сравнению с носителями аллеля 894G и 786Т, что подтверждает функциональную роль исследуемых SNP [20, 27–30].

Выводы

Среди детей Гродненской области преобладает гомозиготный генотип GG и G-аллель полиморфного локуса 894G/Т гена NOS3 и гетерозиготный генотип TC и Т-аллель полиморфного варианта Т786С гена NOS3. Присутствие в генотипе аллели Т полиморфного варианта 894G/Т гена NOS3 у детей с артериальной гипертензией ассоциировано со снижением экспрессии eNOS и уровня NOx, по сравнению с носителями аллели Т среди здоровых детей. Гетерозиготный генотип 786TC и аллель С полиморфизма Т786С гена NOS3 у детей с артериальной гипертензией характеризуется низким уровнем NOx, по сравнению с носителями аналогичного генотипа и аллели среди здоровых детей.

Лукша А.В.

<https://orcid.org/0000-0002-3605-4495>

Максимович Н.А.

<https://orcid.org/0000-0002-5907-5942>

Горчакова О.В.

<https://orcid.org/0000-0001-9998-4350>

Гуляй И.Э.

<https://orcid.org/0000-0001-6070-6230>

Шулика В.Р.

<https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>

Литература

1. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS // *J Pharmacol Sci.* — 2015. — Vol. 129 (2). — P. 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002
2. Maltseva N.V., Smirnova A.S., Rublevskaya A.C., Bichan N.A. Possible genetically determined mechanisms of arterial hypertension in tobacco smoking // *Kardiologiya.* — 2019. — Vol. 59 (15). — P. 4–10.
3. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Endothelial function: focus on nitric oxide // *Health of Ukraine.* — 2012. — P. 50–51.
4. Lundberg J.O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease // *Cell.* — 2022. — Vol. 185 (16). — P. 2853–2878. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.010
5. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation // *Physiol Rev.* — 2019. — Vol. 99 (1). — P. 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017
6. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart. J.* — 2012. — Vol. 33 (7). — P. 829–837.
7. Goncharov N.P. Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture) // *Andrology and Genital Surgery.* — 2020. — Vol. 21 (3). — P. 75–79.
8. Kuznetsova V.L., Soloveva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action // *Modern problems of science and education.* — 2015. — Vol. 4. — P. 24–29.
9. Shu X., Keller T.C., Begandt D. et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation // *Cell Mol Life Sci.* — 2015. — Vol. 72 (23). — P. 4561–4575. DOI: 10.1007/s00018-015-2021-0
10. Giulivi C., Poderoso J.J., Boveris A. Production of nitric oxide by mitochondria // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273 (18). — P. 11038–11043.
11. Tengan, C.H., Moraes, C.T. NO control of mitochondrial function in normal and transformed cells // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics.* — 2017. — Vol. 1858 (8). — P. 573–581. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.02.009
12. Ghafourifar P., Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase // *Trends Pharmacol Sci.* — 2005. — Vol. 26 (4). — P. 190–195. DOI: 10.1016/j.tips.2005.02.005
13. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // *J Biol Chem.* — 1993. — Vol. 268. — P. 17478–17488.
14. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // *Gene.* — 2016. — Vol. 575 (2 Pt 3). — P. 584–599. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061
15. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Успехи физиологических наук.* — 2013. — Т. 44, № 4. — С. 88–102.
16. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction // *Regional blood circulation and microcirculation.* — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 4–15.
17. Гуманова Н.Г. Оксид азота и его циркулирующие метаболиты NOx, их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (Ч. II) // *Профилактическая медицина.* — 2021. — Т. 24 (10). — С. 119–125.
18. Wattanapitayakul S.K., Mihm M.J., Young A.P. et al. Therapeutic implications of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism // *Trends Pharmacol Sci.* — 2001. — Vol. 22. — P. 361–368.
19. Nagasaki S., Sertorio J.T., Metzger I.F. et al. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite // *Free Radic Biol Med.* — 2006. — Vol. 41. — P. 1044–1049.
20. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T->C mutation associated with coronary spastic angina // *Hum Mol Genet.* — 2000. — Vol. 9. — P. 2629–2637.
21. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium // *Front Physiol.* — 2013. — Vol. 4. — P. 347.
22. Goonasekera C.D.A., Shah V., Rees D.D. Nitric oxide activity in childhood hypertension // *Archives of Disease in Childhood.* — 1997. — Vol. 77 (1). — P. 11–16. DOI: 10.1136/adc.77.1.11
23. Lengyel S., Katona E., Molnar C. et al. Nitric oxide, serum homocysteine and intima-media thickness in adolescent hypertension // *Journal of Hypertension.* — 2018. — Vol. 36. — P. 154. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539412.37108.72
24. Aflyatunova G.N., Nigmatullina R., Sadykova D.I. et al. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents // *Vasc Health Risk Manag.* — 2018. — Vol. 14. — P. 213–223. DOI: 10.2147/VHRM.S170317
25. Топчиева Л.В., Балан О.В., Корнева В.А. и др. Содержание метаболитов оксида азота и уровень транскриптов генов NOS2 и NOS3 у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией // *Известия РАН. Серия биологическая.* — 2020. — № 3. — С. 259–265.
26. Genovesi S., Giussani M., Orlando A. et al. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents // *Pediatr Nephrol.* — 2022. — Vol. 37. — P. 537–545. DOI: 10.1007/s00467-021-05144-2
27. Nagasaki S., Sertorio J.T., Metzger I.F. et al. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite // *Free Radic Biol Med.* — 2006. — Vol. 41. — P. 1044–1049.
28. Nejatzadeh A., Kumar R., Stobdan T. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and circulating nitric oxide levels significantly associate with risk of essential hypertension // *Free Radic Biol Med.* — 2008. — Vol. 44 (11). — P. 1912–1918.
29. Da Silva R.F., Trapé Á.A., Reia T.A. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults // *PLOS ONE.* — 2018. — Vol. 13 (10). e0206254. DOI: 10.1371/journal.pone.0206254
30. Xie X., Shi X., Xun X. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects // *Clinical and Experimental Hypertension.* — 2017. — Vol. 39 (2). — P. 175–182. DOI: 10.1080/10641963.2016.1235177

УДК 616-002.151: 616-053.8

А.Х. БУЛАТОВА^{1,3}, И.М. ХАЕРТЫНОВА¹, В.Г. ШАКИРОВА¹, Х.С. ХАЕРТЫНОВ², З.Л. ХАМИДУЛЛИНА³, Л.В. ПОЛАДОВА⁴

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

³Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова, г. Казань

⁴Детская республиканская клиническая больница, г. Казань

Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых

Контактная информация

Булатова Асия Халитовна — аспирант кафедры инфекционных болезней

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36, тел.: +7-909-308-12-51, e-mail: Asiyakhaertynova@gmail.com

В статье представлены результаты сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) у детей и взрослых за период с 2019–2022 гг. ГЛПС регистрируется преимущественно среди взрослого населения, на долю детей приходится лишь около 2% от всех случаев. Исследования клинико-лабораторных показателей ГЛПС у детей в литературе немногочисленны и противоречивы. Поэтому изучение особенностей течения ГЛПС у детей и сравнение с течением данной инфекции у взрослых представляет особый интерес.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка, острое почечное повреждение, дети.

(Для цитирования: Булатова А.Х., Хаертынова И.М., Шакирова В.Г., Хаертынов Х.С., Хамидуллина З.Л., Поладова Л.В. Клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 52–56)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-52-56

A.KH. BULATOVA^{1,3}, I.M. KHAERTYNOVA¹, V.G. SHAKIROVA¹, KH.S. KHAERTYNOV², Z.L. KHAMIDULLINA³, L.V. POLADOVA⁴

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

³Republic Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

⁴Children's Republic Clinical Hospital, Kazan

Clinical-laboratory characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrome in adults and children

Contact details:

Bulatova A.Kh. — post-graduate student of the Department of Infectious Diseases

Address: 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-909-308-12-51, e-mail: Asiyakhaertynova@gmail.com

The article presents the results of a comparative analysis of clinical and laboratory parameters of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in adults and children in 2019–2022. HFRS is predominantly registered among the adult population, children account for only about 2%. Features of HFRS clinical and laboratory parameters in children are few and contradictory. Therefore, it is of particular interest to study the peculiarities of the HFRS course in children and to compare them with the course of this infection in adults.

Key words: hemorrhagic fever, acute kidney injury, children.

(For citation: Bulatova A.Kh., Khaertynova I.M., Shakirova V.G., Khaertynov Kh.S., Khamidullina Z.L., Poladova L.V. Clinical-laboratory characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrome in adults and children. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 52–56)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является наиболее распространенной природно-очаговой инфекцией в Российской Федерации (РФ). По данным Роспотребнадзора РФ до 90% всех случаев ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе [1]. Одним из эндемичных по ГЛПС регионов является Республика Татарстан (РТ), где заболеваемость традиционно превышает средний уровень по РФ в 3–5 раз. Как известно, наиболее распространенным возбудителем ГЛПС, регистрируемым в европейской части РФ, является вирус Puumala (PUUV) [2], имеющий основное эпидемиологическое значение и для РТ [3]. Заболевание, вызываемое данным вирусом, характеризуется преимущественно доброкачественным течением с низкой летальностью, не превышающей 0,1–1% [3]. Как известно, большинство случаев ГЛПС регистрируется среди взрослого населения [4], основными клиническими проявлениями у них являются лихорадка, геморрагический синдром, боли в поясничной области, снижение диуреза с развитием острого почечного повреждения (ОПП) [5]. При этом тяжесть клинических проявлений и исход заболевания могут иметь региональные различия, обусловленные разными вариантами хантавируса. Частота развития ГЛПС у детей до 14 лет, по сравнению со взрослыми, невысокая и составляет 2% [4]. Клинико-лабораторные проявления ГЛПС у детей характеризуются преобладанием легких форм заболевания и отсутствием развития серьезных осложнений [6–8]. При этом некоторыми авторами описываются также случаи тяжелого течения ГЛПС у детей [4, 9, 10] и даже летального исхода [9, 11]. Очевидно, что различия в тяжести ГЛПС как у взрослых, так и у детей могут быть обусловлены различными вариантами хантавируса, что сохраняет актуальность продолжения исследований по сравнительному изучению клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у взрослых и детей.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей ГЛПС у детей и взрослых.

Материал и методы

Было обследовано 254 пациентов с диагнозом ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ РКИБ и ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ за период 2019–2022 гг. — 188 взрослых от 18 до 71 лет и 66 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Диагноз ГЛПС устанавливали на основании эпидемиологических, клинических, инструментальных данных и подтверждался обнаружением в крови антител к хантавирусам класса IgM и IgG. Во всех случаях заболевание завершилось выздоровлением.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни.

Результаты

ГЛПС у взрослых в большинстве случаев (94,7%) протекала в среднетяжелой форме. Тяжелые формы регистрировались в 5,3% случаев. Среди заболевших преобладали лица мужского пола (75%).

Установлено, что основными клиническими проявлениями ГЛПС у взрослых были: лихорадка, отмечавшаяся в 100% случаях, головная боль, боль в поясничной области и снижение диуреза, регистрировавшиеся в 71,3, 77,7 и 64,4% случаев соответственно (табл. 1). Нарушение зрения, одно из характерных признаков ГЛПС, наблюдалось у 30,3% пациентов. У 37,2% пациентов имело место развитие диарейного синдрома, который в 15% случаев отмечался уже с первых дней заболевания, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с острой кишечной инфекцией.

Основные лабораторные изменения ГЛПС у взрослых (табл. 2) характеризовались развитием тромбоцитопении, наблюдавшейся у 74,4% пациентов, повышением в крови значений креатинина и мочевины, отмечавшихся в 69,6 и 62,7% случаев соответственно. Повышение уровня белка в моче при госпитализации отмечалось у каждого третьего пациента (29,7% случаев).

Поскольку одним из ключевых проявлений ГЛПС является поражение почек, была произведена оценка СКФ по формуле (CKD-EPI), а также оценка ОПП согласно критериям KDIGO. ОПП отмечалось у 49,5% пациентов, из них ОПП 1 степени — в 15,4%, ОПП 2 степени — у 11,7%, ОПП 3 степени — у 22,3%.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) утолщение паренхимы почек наблюдалось у 146 пациентов (77,7%), выпот в плевральную и брюшную полости — у 31 (16,9%) и 3 (1,6%) пациентов соответственно, еще у 3 (1,6%) больных был выявлен гидроперикард.

ГЛПС у детей чаще встречалась у мальчиков (56,1%). У большинства детей (92,3%) заболевание протекало в среднетяжелой форме, в 6,2% случаев — в тяжелой форме и в 1,5% — в легкой форме.

Лихорадка отмечалась у всех детей, другими частыми симптомами были: головная боль, боль в поясничной области и рвота, отмечавшиеся в 50, 51,5 и в 45,5% случаев (табл. 1) соответственно. Нарушение зрения наблюдалось редко — в 7,6% случаев. В 6% случаев начало ГЛПС характеризовалось выраженным абдоминальным синдромом, потребовавшего исключения острой хирургической патологии.

Наиболее частым гематологическим отклонением у детей с ГЛПС была тромбоцитопения, регистрировавшаяся в 75,7% случаев (табл. 2). Повышение в крови значений мочевины и креатинина отмечалось в 34,8 и 77,2% случаев соответственно. Повышение уровня белка в моче при госпитализации отмечалось у 16 детей (24,2%).

Развитие ОПП у детей установлено в 43,9% случаев. При этом ОПП 1, 2 и 3 степени регистрировалось в 19,7, 4,5 и 19,7% соответственно.

По данным УЗИ утолщение паренхимы почек наблюдалось у 68,2% детей, выпот в плевральную, брюшную полости и в полость малого таза отмечался по 7,6% случаев, в перикард — в 1,5% случаев.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у взрослых и детей выявил разную частоту развития нарушений зрения: у взрослых чаще, чем у детей выявлялось нарушение



Таблица 1. Клинические проявления ГЛПС в зависимости от возраста
Table 1. Clinical manifestations of HFRS depending on age

	Взрослые		Дети		P-value
	%	абс	%	абс	
Мужской пол	75,0	141	56,1	37/66	
Женский пол	25,0	47	43,9	29/66	
Лихорадка	100	191	100	66	
Кровотечение	10,1	19	6,1	4/66	P > 0,05
Головная боль	71,3	134	50,0	33/66	P > 0,05
Боль в животе	42,0	79	36,4	24/66	P > 0,05
Боль в пояснице	77,7	146	51,5	34/66	P > 0,05
Тошнота	36,7	69	39,4	26/66	P > 0,05
Рвота	37,2	70	45,5	30/66	P > 0,05
Жидкий стул	37,2	70	15,2	10/66	P > 0,05
Кашель	11,7	22	10,6	7/66	P > 0,05
Одышка	3,7	7	-	-	P > 0,05
Нарушение зрения	30,3	57	7,6	5/66	P = 0,01
Снижение диуреза	64,4	121	33,3	22/66	P > 0,05
ОПП 1 степени	15,4	29	19,7	13	P > 0,05
ОПП 2 степени	11,7	22	4,5	3	P > 0,05
ОПП 3 степени	22,3	42	19,7	13	P > 0,05
Наличие ОПП	49,4	93	43,9	29	P > 0,05

зрения: у взрослых чаще, чем у детей выявлялось нарушение зрения в виде тумана перед глазами ($p < 0,05$). По остальным признакам достоверной разницы установлено не было.

Обсуждение

Как известно, ГЛПС в основном регистрируется у взрослой части населения, однако дети так же восприимчивы к этой инфекции. В России ежегодно регистрируется около 10 тыс. случаев ГЛПС, из них на долю детей до 17 лет приходится менее 4% всех случаев заболевания, а у детей до 14 лет составляет только 2% [12]. Ряд исследователей отмечает более легкое течение ГЛПС у детей, по сравнению со взрослыми [7, 12], другие указывают на отсутствие существенных различий в течении ГЛПС между взрослыми и детьми [10, 15]. Рядом авторов описаны также случаи тяжелого течения ГЛПС у детей [4, 9], в том числе и летального исхода [9, 11]. В редких

случаях регистрируются и атипичные формы ГЛПС [12], описывают развитие ГЛПС у ребенка с поражением центральной нервной системы.

По данным нашего исследования основные проявления ГЛПС у взрослых и у детей в целом были схожи. Различия касались лишь частоты развития отдельных симптомов, в частности нарушения зрения, частота которого у взрослых отмечалась достоверно чаще. Различий по частоте развития других клинических и лабораторных симптомов установлено не было, в том числе по частоте развития ОПП. Однако необходимо обратить внимание на одну позицию, представляющую актуальность как для взрослых, так и детей. Это развитие абдоминального синдрома. Известно, что у детей начальный период ГЛПС может сопровождаться развитием абдоминального синдрома, частота которого может достигать 55–74% случаев [8, 10]. В нашем исследовании боли в животе отмечались у 36% детей,

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели у больных ГЛПС у взрослых и детей
Table 2. Clinical-laboratory parameters of patients with HFRS in adults and children

Показатели	Взрослые		Дети	
	Me	95% ДИ Q1-Q3	Me	95% ДИ Q1-Q3
Возраст (лет)	37	30-46	12	8-15
Койко-дней	10	8-12	10	7-12
День болезни при госпитализации	6	5-8	6	4-7
Лихорадка (дней)	6	4-8	5	5-7
Втор.волна лихорадки	0	0-0	-	-
Мочевина (ммоль/л)	10	6-17	6	4-12
Креатинин (мкмоль/л)	147	104-264	88	66-156
Калий (ммоль/л)	4	4-4	4±1	4-4
Натрий (ммоль/л)	135	131-139	138	134-140
АЛТ (Ед/л)	39	26-73	23	17-41
АСТ (Ед/л)	51	35-70	52	33-73
СРБ (мг/л)	8	6-11	18	7-30
Глюкоза (ммоль/л)	60	33-101	5±1	5-6
Тромбоцитов (×109))	141	129-154	89	60-149
Лейкоцитов (×109))	6	5-7	7	5-11
Гемоглобин (г/л)	89	57-143	133±18	128-137
ПТИ (%)	102	97-107	94	79-98

причем в 6% случаев потребовалось проведение дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией. У взрослых пациентов с ГЛПС также возможно развитие абдоминального синдрома, который, как правило, ассоциируется с формированием осложнений, таких как спонтанные разрывы почек и забрюшинные кровоизлияния [14]. В нашем исследовании боли в животе отмечались у 42% пациентов, но ни в одном случае не возникло необходимости в исключении острой хирургической патологии.

Частота развития тяжелых форм ГЛПС как среди детей, так и у взрослых была практически одинаковой и составила 5,3 и 6,2% соответственно. При этом некоторые авторы указывают на высокую частоту развития тяжелых форм ГЛПС, прежде всего среди взрослого населения. Это наблюдалось в основном среди пациентов, у которых причиной ГЛПС был вирус Сочи [15]. Очевидно, что тяжесть течения ГЛПС как у взрослых, так и детей ассоциируется с видом вируса. В Республике Татарстан ос-

новым возбудителем ГЛПС является вирус Pumala, который, как известно, вызывает развитие преимущественно нетяжелых форм заболевания.

Выводы

ГЛПС у детей и взрослых характеризуется схожими клиническими и лабораторными изменениями в виде лихорадки, боли в поясничной области, развития ОПП, тромбоцитопении. Отмеченные признаки при ГЛПС как у взрослых, так и у детей встречаются с сопоставимой частотой.

Булатова А.Х.

<https://orcid.org/0000-0002-6167-1882>

Хаертынова И.М.

<https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>

Шакирова В.Г.

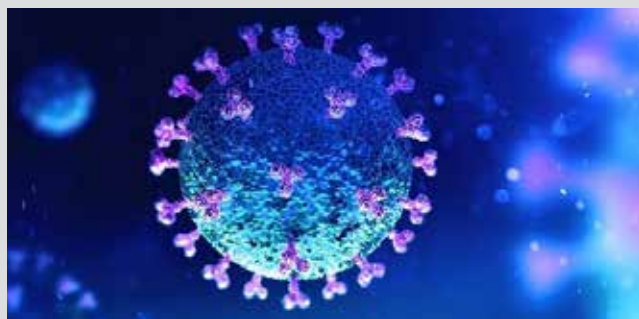
<https://orcid.org/0000-0003-1174-8279>

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Литература

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — № 2. — С. 62–70.
2. Иванова А.В., Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Чумачкова Е.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 1. — С. 23–31.
3. Daviduk Y.N., Kabwe E., Shakirova V.G. et al. Characterization of the Puumalaorthohantavirus Strains in the Northwestern Region of the Republic of Tatarstan in Relation to the Clinical Manifestations in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Patients // Frontiers in Pharmacology. — 2019. — Vol. 10. — P. 1–9.
4. Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Balovneva M.V. et al. Severe hantavirus disease in children // Journal of Clinical Virology. — 2018. — Vol. 101. — P. 66–68.
5. Tariq M., Kim D. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis // Infection and Chemotherapy. — 2022. — Vol. 54 (1). — С. 1–19.
6. Шакирова В.Г., Гайфуллина Э.Г., Хаертынова И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: анализ эпидемиологической ситуации в республике Татарстан за период 2003–2015 гг. // Дневник Казанской медицинской школы. — 2017. — № 2 (16). — С. 21–24.
7. Huttunen N., Mäkelä S., Pokka T. et al. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 43 (6–7). — P. 405–410.
8. Поздеева О.С., Мохова О.Г., Канкасова М.Н., и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей // Практическая медицина. — 2016. — № 8. — С. 53–57.
9. Егоров В.Б., Валишин Д.А., Ушакова И.А., Свирина А.С. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и подростков // Практическая медицина. — 2012. — № 7 (62). — С. 131–136.
10. Echterdiek F., Kitterer D. et al. Clinical course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany — analysis of 317 patients // Pediatric Nephrology. — 2019. — Vol. 34 (7). — P. 1247–1252.
11. Peco-Antić A., Popović-Rolović M., Popović D. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in children // Srp Arh Celok Lek. — 1991. — Vol. 119 (1–2). — P. 58–61.
12. Zhang L., Ma Qs., Zhang Y. et al. Analysis of misdiagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and literature review // BMC Nephrology. — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 383.
13. Еникеева З.М., Ахмадеева Э.Н., Агзамов Р.Ф. Клиническое течение осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей. // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — № 2. — С. 60–64.
14. Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Сафиуллин Р.И., и др. Абдоминальный синдром у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточности // Медицинский вестник Башкортостана. — 2015. — № 3. — С. 106–108.
15. Дзагурова Т.К., Ишмухаметов А.А., Бахтина В.А. и др. Анализ групповой вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Сочи // Вопросы вирусологии. — 2019. — № 64 (1). — С. 36–41.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ**СМЕРТЕЛЬНЫЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ УГРОЖАЕТ ВСЕМ, КТО ЗАРАЗИЛСЯ КОРОНАВИРУСОМ**

Несмотря на то, что многие думают, что корона осталась позади, все больше и больше исследований показывают, что побочные эффекты этого заболевания все еще с нами. Один из них особенно смертоносен и может привести к ранней смерти.

Новое исследование, опубликованное в журнале Heart, подтвердило, что наибольший риск сердечных заболеваний и смерти приходится на первые 30 дней после заражения вирусом.

Согласно исследованию, риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у госпитализированных с коро-

навирусом в 27 раз выше, чем у тех, кто никогда не был инфицирован. У тех, кому не потребовалось стационарное лечение, риск развития ВТЭ все равно в три раза выше, чем у тех, кто никогда не болел этим вирусом.

Кроме того, исследование показало, что у людей, госпитализированных с короной, в 21 раз чаще диагностируется сердечная недостаточность и в 17 раз чаще — инсульт. У них также чаще диагностируется фибрилляция предсердий (нерегулярный сердечный ритм), перикардит и сердечный приступ.

Ранняя смерть также чаще встречалась у тех, кто был инфицирован короной. Люди, госпитализированные с этим вирусом, имели в 118 раз больше шансов умереть, чем те, кому не требовалось стационарное лечение. В то время как у тех, кому не требовалось стационарное лечение, вероятность смерти была в десять раз выше, чем у тех, кто никогда не заражался вирусом.

«Долгосрочные последствия воздействия короны становятся одной из главных проблем общественного здравоохранения, — заявили исследователи. — Наши результаты подчеркивают повышенный сердечно-сосудистый риск у людей, которые были инфицированы короной в прошлом, который, как ожидается, будет выше в странах с ограниченным доступом к вакцинации и, следовательно, большей уязвимостью населения,» — добавили они.

Источник: meddaily.ru

УДК 616-002.151: 616-053.5

А.Х. БУЛАТОВА^{1,2}, И.М. ХАЕРТЫНОВА¹, В.Г. ШАКИРОВА¹¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова, г. Казань

Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей разных возрастных групп

Контактная информация:

Булатова Асия Халитовна — аспирант кафедры инфекционных болезней**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.:** +7-909-308-12-51, **e-mail:** Asiyakhaertynova@gmail.com

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — самая распространенная природно-очаговая инфекция, регистрируемая на территории Республики Татарстан. В основном ГЛПС болеют лица трудоспособного возраста, на долю детей приходится 2,4%.

Цель исследования — изучение клинических особенностей течения ГЛПС у детей.

Материал и методы. Обследовано 40 детей с диагнозом ГЛПС в возрасте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ РКИБ за период с 2017–2021 гг. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от пубертатного возраста: 1 группу составило 12 детей в возрасте от 0 до 8 лет, 2 группу — 28 детей в возрасте от 9 до 17 лет.

Результаты. Было установлено, что для детей до 8 лет характерно более легкое течение заболевания с преобладанием в клинике инфекционно-токсического и абдоминального синдромов без поражения почек. Для детей старше 8 лет заболевание имело более яркую клиническую картину, проявляющуюся инфекционно-токсическим, абдоминальным синдромами, нарушением зрения в виде тумана перед глазами, поражением почек (снижение диуреза, повышение в крови уровня креатинина и мочевины), в единичных случаях — выпотами в плевральную полость, перикард, в брюшную полость и полость малого таза.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка, эпидемическая нефропатия, дети, пубертат.

(Для цитирования: Булатова А.Х., Хаертынова И.М., Шакирова В.Г. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей разных возрастных групп. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 57–60)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-57-60

A.KH. BULATOVA^{1,2}, I.M. KHAERTYNOVA¹, V.G. SHAKIROVA¹¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan²Republic Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

Features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in children of various ages

Contact details:

Bulatova A.Kh. — post-graduate student of the Department of Infectious Diseases**Address:** 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-909-308-12-51, **e-mail:** Asiyakhaertynova@gmail.com

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is the most common natural focal infection registered in the Republic of Tatarstan. Basically, HFRS affects people of working age, the proportion of children is 2.4%.

The purpose was to study the clinical features of the HFRS course in children.

Material and methods. We examined 40 children aged 1 to 17 years with HFRS hospitalized at the Republic Clinical Hospital in 2017–2021. All children were divided into 2 groups according to pubertal age: group 1 consisted of 12 children aged 0 to 8 years, group 2 consisted of 28 children aged 9 to 17 years.

Results. It was found that children under 8 years were characterized by a milder course of the disease with predominance of infectious-toxic and abdominal syndromes without kidney damage. In children over 8 years old, the disease had a more striking clinical picture, manifesting as infectious-toxic, abdominal syndromes, visual disturbances in the form of foggy vision, kidney damage

(decreased diuresis, increased blood creatinine and urea levels), in single cases – effusions into pleural cavity, pericardium, abdominal cavity and pelvic cavity.

Key words: hemorrhagic fever, epidemic nephropathy, children, puberty.

(For citation: Bulatova A.Kh., Khaertynova I.M., Shakirova V.G. Features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in children of various ages. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 57–60)

Одной из наиболее актуальных природно-очаговых инфекций является хантавирусная инфекция, что обуславливается повсеместной ее распространенностью. В Российской Федерации геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает первое место среди природно-очаговых инфекций, где более 90% случаев приходится на Приволжский Федеральный округ [1]. По данным Роспотребнадзора заболеваемость ГЛПС в Республике Татарстан за 2021 г. составила 228 случаев (6,14 на 100 тыс. населения).

ГЛПС — заболевание, преимущественно поражающее людей трудоспособного возраста — от 16 до 50 лет и около 80% всех случаев приходится на лиц мужского пола [2–4]. На долю детей приходится лишь 2,4% случаев [5]. В настоящее время клиника ГЛПС у детей мало изучена. Согласно данным литературы, клинические проявления ГЛПС у детей в отличие от взрослых характеризуется атипичным течением заболевания [6]. В связи с этим представляет интерес изучение клинических особенностей течения ГЛПС у детей.

На территории РТ циркулирует вирус Пуумала [7], вызывающий более легкий вариант течения ГЛПС, известный как эпидемическая нефропатия, с летальностью, не превышающей 0,1%. По данным Huttunen N.P. и соавт., эпидемическая нефропатия у детей протекает легче, чем у взрослых, характеризуется разнообразием клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [8].

Цель — изучить клинико-лабораторные особенности течения ГЛПС у детей.

Материал и методы

Проведен анализ клинико-эпидемиологических и лабораторных данных ГЛПС у 40 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ РКИБ за период 2017–2021 гг. Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических и инструментальных данных. Диагноз ГЛПС подтверждался методом ИФА путем обнаружения антител к хантавирусам класса IgM и IgG. Во всех случаях заболевание закончилось выздоровлением.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Statistica version 10.0, вычисляя среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (SD) и выражения формата M (SD). При описании выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального, указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q1 и Q3) в формате Me [Q1–Q3].

Различия между двумя независимыми совокупностями оценивались с помощью критерия Манна — Уитни. Для изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод-коэффици-

ент ранговой корреляции Спирмена и критерий χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Заболеваемость ГЛПС носила круглогодичный характер с пиковыми показателями в летне-осенний период. В летний период количество больных составило 26 человек (65%), в осенний — 10 (25%), в весенний — 2 (5%), в зимний — 2 (5%).

Распределение больных по полу показало, что мальчики болели чаще, чем девочки. Так, среди 40 детей мальчиков было 24 (60%), девочек — 16 (40%). Средний возраст составил $10,87 \pm 4,5$ лет. При поступлении в стационар преобладали следующие диагнозы: острый бронхит, острая респираторная вирусная инфекция, острая кишечная инфекция, острый пиелонефрит.

У всех наблюдаемых нами больных был проведен анализ клинико-лабораторных показателей. Полученные данные свидетельствовали о том, что ГЛПС у детей протекал в легкой и среднетяжелой формах.

Основными клиническими проявлениями ГЛПС были: повышение температуры — у 40 (100%), головная боль — у 22 (55%), снижение остроты зрения — у 4 (10%), кашель — у 6 (15,4%), жидкий стул — у 6 (15%), тошнота — у 14 (35%), рвота — у 17 (42,5%), боли в животе — у 13 (32,5%), боли в поясничной области — у 22 (55%), снижение диуреза — у 16 (40%), сыпь — у 5 детей (12,8%).

Для ГЛПС тромбоцитопения является типичным лабораторным признаком. Так, в общем анализе крови (ОАК) тромбоцитопения отмечалась у 31 пациента (77,5%), среднее значение составило $83,0 [61,8–146,0] \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови повышение уровня мочевины отмечалось у 8 (20%) пациентов, среднее значение составило $5,9 [4,7–9,15]$ ммоль/л, креатинина — у 17 (42,5%), среднее значение $88,5 [67,0–127,2]$ мкмоль/л. Повышение АЛТ отмечалось у 11 человек (27,5%), среднее значение $28,00 [16,3–42,0]$ Ед/л, АСТ — у 26 человек (65%), среднее значение составило $55,00 [35,00–71,00]$ Ед/л. В общем анализе мочи (ОАМ) — белок отмечался у 9 детей (22,5%), снижение удельного веса — у 9 детей (22,5%).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у 26 человек (65%) было утолщение паренхимы почек, у 2 пациентов (5%) отмечался выпот в плевральную полость, у 2 пациентов (5%) — в полость малого таза, у 1 пациента — в перикард (2,5%).

Известно, что иммунный ответ играет важную роль в формировании противоинфекционного иммунитета и различается в зависимости от возраста, полового созревания [10, 11]. В процессе становления иммунной системы ребенка выделяют пять основных фаз, среди которых пятый критический критический период соответствует подростковому возрасту, где секреция половых гормонов ведет к подавлению

Таблица 1. Лабораторные показатели у больных ГЛПС в зависимости от возраста
Table 1. Laboratory indicators in HFRS patients depending on age

Показатели	1 группа (дети до 8 лет) Me [Q1–Q3]	2 группа (старше 8 лет) Me [Q1–Q3]	p
Креатинин (мкмоль/л)	62 [52–67]	98 [76–128]	0,0002
Мочевина (ммоль/л)	5 [4–5]	7 [4–12]	0,02
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	94 [65–139]	78 [60–153]	> 0,05
АЛТ (Ед/л)	26 [16–76]	33 [22–60]	> 0,05
АСТ (Ед/л)	55 [42–69]	35 [18–58]	> 0,05

Таблица 2. Клинические проявления ГЛПС в зависимости от возраста
Table 2. Clinical manifestations in HFRS patients depending on age

Показатели	До 8 лет, n = 12	Старше 8 лет, n = 28	p
Головная боль	2 (16,7%)	13 (46,4%)	> 0,05
Тошнота	5 (41,7%)	9 (32,1%)	> 0,05
Рвота	5 (41,7%)	12 (42,9%)	> 0,05
Боли в животе	2 (16,7%)	11 (39,3%)	> 0,05
Боли в поясничной области	3 (25%)	15 (53,6%)	> 0,05
Жидкий стул	2 (16,7%)	4 (14,3%)	> 0,05
Кашель	1 (8,3%)	4 (14,8%)	> 0,05
Туман в глазах	0	4 (14,2%)	> 0,05
Одышка	0	3 (10,7%)	> 0,05
Снижение диуреза	3 (25%)	13(46,4%)	> 0,05

клеточного звена иммунного ответа [10, 11]. Поэтому особый интерес представляли результаты изучения клинического течения ГЛПС в зависимости от пубертатного периода. Известно, что пубертатный возраст у девочек наступает в возрасте 8 лет, у мальчиков — в 9 лет [9].
Все дети были разделены на две группы в зависимости от пубертатного возраста. В нашем исследовании первую группу составили дети до 8 лет (12 человек), среди которых 6 мальчиков и 6 девочек. Вторую группу составило 28 человек, среди которых мальчиков — 18 человек, девочек — 10. Основными клиническими проявлениями у детей в первой группе были: интоксикационный синдром (100%), диспепсический синдром в виде тошноты (5/41,6%), рвоты (5/41,6%), боли в животе

(2/16,6%), жидкого стула (2/16,6%), головная боль (2/16,6%), боль в поясничной области (3/25%), кашель (1/8,3%). В ОАК тромбоцитопения отмечалась у 10 детей (83,3%). Повышение уровня мочевины наблюдалось у 1 (8,3%), креатинина — 1 (8,3%). Повышение АЛТ — у 3 (25%), АСТ — у 9 (75%). В ОАМ белок отмечался у 3 (25%), снижение удельного веса — у 2 (16,6%).
По данным УЗИ почек: утолщение паренхимы наблюдалось у 8 детей (66,6%).
В клинической картине детей второй группы, так же как и в первой, превалировал интоксикационный синдром (100%). Вторым по частоте встречался диспепсический синдром в виде тошноты — 9 (32,1%), рвоты — 12 (42,8%), жидкого стула — 4 (14,2%), боли в животе — 11–39,2%). Болезненность

в поясничной области наблюдалась у 15 (53,6%), кашель — у 4 (14,8%). Двое детей (7,4%) отмечали туман перед глазами, 13 (46,4%) — снижение диуреза. В ОАК — тромбоцитопения наблюдалась у 20 детей (71,4%). Повышение креатинина отмечалось у 22 (78,5%), мочевины — у 13 (46,4%), что статистически значимо чаще, чем в первой группе ($p < 0,05$). Повышение АЛТ — у 7 (25%), АСТ — у 18 (63,3%). В ОАМ повышение белка отмечалось у 6 (21,4%), снижение удельного веса — у 7 (25%).

По данным УЗИ почек: утолщение паренхимы отмечалось у 22 детей (78,6%), у 2 (7,14%) — жидкость в плевральной полости, у 3 (10,7%) детей — жидкость в малом тазу, у 1 (3,57%) — жидкость в брюшной полости, у 1 (3,57%) — в перикарде.

Сравнительный анализ двух групп показал, что как в первой, так и во второй группах одинаково часто встречались инфекционно-токсический и абдоминальный синдромы. Статистически значимых отличий в клинической картине выявлено не было, что, вероятно, связано с небольшим количеством наблюдаемых больных. Выявлена лишь тенденция к более частому появлению болей в поясничной области, тумана перед глазами, снижению диуреза у детей 2 группы. Сравнительный анализ гематологических показателей показал, что тромбоцитопения наблюдалась в обеих возрастных группах: в первой составила 83,3%, во второй — 71,4%. В биохимическом анализе крови изменения были более характерными для 2 группы в виде повышения уровня мочевины и креатинина, что говорит о более выраженных изменениях со стороны функции почек у детей старшего возраста. Утолщение паренхимы почек является характерным изменением для ГЛПС. У наблюдаемых нами больных утолщение паренхимы почек по данным УЗИ наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах. Однако у больных старше 8 лет выявлены выпоты в плевральную полость, в полость малого таза, в перикард, что не наблюдалось в группе детей младшего возраста.

Обсуждение

ГЛПС у взрослых, как правило, характеризуется развитием инфекционно-токсического, геморрагического синдромов и преходящими нарушениями печеночно-почечных функций. Клиническая картина ГЛПС у детей изучена недостаточно и может иметь ряд существенных отличий по сравнению со взрослыми [12]. Huttunen N.P и соавт. отмечают, что ГЛПС у детей часто протекает без нарушения функции почек. [8]. Нами были установлены различия в течении ГЛПС у детей в зависимости от пубертатного периода. Однако в группе детей более старшего возраста отмечается более частое появление боли в поясничной области, тумана перед глазами, снижение диуреза, выпотов в плевральную, брюшную полости, перикард. Исследование лабораторных данных выявили статистически значимые различия. В частности, у детей старшего возраста чаще отмечалось повышение креатинина и мочевины, а также уровень этих показателей был значительно выше по сравнению с группой детей до 8 лет. Известно, что течение вирусных инфекций у детей по сравнению со взрослыми имеет свои особенности. Недавние исследования показали, что при коронавирусной инфекции COVID-19 редкая частота развития тяжелого течения у детей обусловлена менее выраженной экспрессией рецепторов интерлейкина-6 на клетках мишеней [13]. Возможно, выражен-

ность экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов связана с гормональными особенностями у детей различных возрастных групп, что и обуславливает легкий вариант течения ГЛПС у детей допубертатного возраста, а у детей пубертатного возраста — развитие симптомокомплекса, характерного для ГЛПС у взрослых.

Выводы

У детей выраженность клинико-лабораторных проявлений ГЛПС определяется возрастом ребенка: у детей до 8 лет заболевание в основном протекает с развитием инфекционно-токсического и абдоминального синдромов и, как правило, без поражения почек, тогда как у детей старше 8 лет — с развитием симптомокомплекса, характерного для ГЛПС у взрослых, с нарушением функции почек в виде повышения в крови уровня креатинина и мочевины ($p < 0,05$), снижения диуреза, боли в поясничной области и нарушения зрения.

Булатова А.Х.

<https://orcid.org/0000-0002-6167-1882>

Хаертынова И.М.

<https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>

Шакирова В.Г.

<https://orcid.org/0000-0003-1174-8279>

Литература

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш. и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — № 2. — С. 62–70.
2. Шакирова В.Г., Гайфуллина Э.Г., Хаертынова И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: анализ эпидемиологической ситуации в Республике Татарстан за период 2003–2015 гг. // Ежедневник Казанской медицинской школы. — 2017. — № 2 (16). — С. 21–24.
3. Иванова А.В., Попова Н.В., Карнаухов И.Г., Чумачкова Е.А. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 1. — С. 23–31.
4. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 3. — С. 23–34.
5. Морозов, В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. и др. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 156–161.
6. Zhang L., Ma Qs., Zhang Y. et al. Analysis of misdiagnosed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in children: two cases and literature review // BMC Nephrology. — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 383.
7. Daviduk, Y.N., Kabwe E., Shakirova V.G. et al. Characterization of the Puumalaorthohantavirus Strains in the Northwestern Region of the Republic of Tatarstan in Relation to the Clinical Manifestations in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Patients // Frontiers in Pharmacology. — 2019. — Vol. 10. — P. 1–9.
8. Huttunen N., Mäkelä S., Pokka T. et al. Systematic literature review of symptoms, signs and severity of serologically confirmed nephropathia epidemica in paediatric and adult patients // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 43 (6–7). — P. 405–410.
9. Справочник педиатра по детской эндокринологии: методическое пособие / В.А. Петеркова, А.В. Витебская, Н.А. Генпе и др. — М.: Верди. — 2016. — 140 с.
10. Иммунология: учебно-методическое пособие / сост.: О.В. Скороходкина, А.А. Васильева Р.Ф. Хакимова Р.Ф. и др. — Казань: КГМУ, 2017. — 117 с.
11. Joachim R.B., Kobzik L. Why are children more resistant to mortality from severe infections? // Future Microbiology. — 2018. — Vol. 13 (14). — P. 1549–1552.
12. van der Werfften Bosch J., Heyman P., Potters D. et al. Hantavirus Puumala infection as a cause of fever of unknown origin in a child // Acta Paediatr. — 2004. — Vol. 93 (8). — P. 1120–1122.
13. Steinman J.B., Lum F.M., Ho P.P. et al. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2020. — Vol. 117 (40). — P. 24620–24626.

УДК 616.5-002.4

С.А. ВОСТРИКОВА¹, Н.И. ПЕНКИНА², М.А. ИВАНОВА³¹Республиканский медицинский колледж, г. Ижевск²Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск³Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, г. Москва

Качество диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом с периода манифестации заболевания до возраста 13–17 лет

Контактная информация:

Вострикова Светлана Александровна — заместитель директора по профессиональному обучению и дополнительному профессиональному образованию

Адрес: 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Красногеройская, д. 12, **тел.:** +7 (3412) 51-07-18, **e-mail:** v17885@yandex.ru

Цель исследования — анализ качества диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом с периода манифестации заболевания до возраста 13–17 лет.

Материал и методы. Обследованы 350 детей в возрасте 13–17 лет с атопическим дерматитом (группа наблюдения). Сведения для изучения анамнеза заболевания получены при анализе медицинской документации (форма № 025/у-04 «Медицинская карта амбулаторного больного» и форма 003/у «Медицинская карта стационарного больного»), а также путем интервьюирования и анкетирования пациентов и их родителей. Группу сравнения составили 350 детей 13–17 лет, I и II групп здоровья, без аллергических заболеваний.

Результаты. Атопический дерматит у большинства детей манифестировал на первом году жизни. Ведущими причинами ранней манифестации являлись перевод на искусственное вскармливание, введение прикормов. Ретроспективный анализ диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом показал, что регулярно наблюдались по поводу заболевания, соблюдали рекомендованную диету, проводили базисную терапию в первые 2 года от постановки диагноза более половины детей. В дальнейшем показатели наблюдения врачами по профилю патологии, соблюдения гипоаллергенной диеты, выполнение рекомендаций по лечению снизились, проводились только в период обострения АД. У детей со сформировавшимся легким течением заболевания показатели выполнения рекомендаций по лечебному питанию, лечению в первые 2 года от манифестации заболевания выше, по сравнению с пациентами со среднетяжелым и тяжелым течением. Показатель санаторно-курортного лечения за период диспансерного наблюдения низкий.

Выводы. Проведенный анализ свидетельствует о влиянии регулярного наблюдения врачами по профилю заболевания, выполнению рекомендаций по гипоаллергенной диете, проведению базисной терапии у детей с атопическим дерматитом на формирование степени тяжести течения к возрасту детей 13–17 лет. С целью повышения эффективности диспансерного наблюдения целесообразно проводить для родителей занятия о заболевании, роли выполнения рекомендаций по наблюдению врачами, диете и лечению в профилактике формирования тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, диспансерное наблюдение.

(Для цитирования: Вострикова С.А., Пенкина Н.И., Иванова М.А. Качество диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом с периода манифестации заболевания до возраста 13–17 лет. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 61–65)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-61-65

S.A. VOSTRIKOVA¹, N.I. PENKINA², M.A. IVANOVA³¹Republic Medical College, Izhevsk²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk³Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare, Moscow

Quality of dispensary observation of children with atopic dermatitis from the period of the disease manifestation to the age of 13–17 years

Contact details:

Vostrikova S.A. — Deputy Director for vocational training and additional professional education

Address: 12 Krasnogeroysskaya St., Izhevsk, Russian Federation, 426034, **tel.:** +7 (3412) 51-07-18, **e-mail:** v17885@yandex.ru

The purpose — to analyze the quality of dispensary observation of children with atopic dermatitis from the period of the disease manifestation to the age of 13–17 years.

Material and methods. 350 children aged 13–17 with atopic dermatitis were examined (observation group). Information for studying the disease history was obtained from the analysis of medical documentation (form No. 025/y-04 «Medical record of an outpatient patient» and form 003/y «Medical record of an in-hospital patient»), as well as by interviewing and questioning patients and their parents. The comparison group consisted of 350 children aged 13–17, health groups I and II, without allergic diseases.

Results. Atopic dermatitis in most children manifested in the first year of life. The leading reasons for early manifestation were the transfer to artificial feeding, the introduction of complementary foods. A retrospective analysis of the dispensary observation of children with atopic dermatitis showed that more than half of the children were regularly observed for the disease, followed the recommended diet, and received basic therapy in the first 2 years from the diagnosis. Subsequently, indicators of observation by doctors according to the pathology profile, adherence to a hypoallergenic diet, and compliance with treatment recommendations decreased and were carried out only during the period of AD exacerbation. In children with a mild course of the disease, the rates of compliance with recommendations for therapeutic nutrition, treatment in the first 2 years from the disease manifestation were higher compared to patients with moderate and severe course. The level of sanatorium-and-spa treatment during the period of dispensary observation was low.

Conclusion. The conducted analysis testifies that regular observation by doctors according to the disease profile, implementation of recommendations on a hypoallergenic diet, basic therapy in children with atopic dermatitis influence the level of severity of the disease by the age of 13–17 years old. In order to increase the effectiveness of dispensary observation, it is advisable to conduct classes for parents on the disease, the role of following the recommendations for observation by doctors, diet and treatment in preventing the formation of severe forms of the disease.

Key words: atopic dermatitis, children, dispensary observation.

(For citation: Vostrikova S.A., Penkina N.I., Ivanova M.A. Quality of dispensary observation of children with atopic dermatitis from the period of the disease manifestation to the age of 13–17 years. Practical medicine. 2022. Vol. 20, №7, P. 61–65)

Изучение атопического дерматита (АД) у детей остается актуальным направлением на протяжении многих лет, что обусловлено высокой распространенностью заболевания в детской популяции [1]. В структуре общей заболеваемости кожи и подкожной клетчатки у детей АД составляет от 10 до 17% [2, 3]. Заболевание, начинаясь в раннем возрасте, приобретает хроническое течение, нередко тяжелое, требует постоянного лечения [4, 5]. Прогноз заболевания зависит от качества диспансерного наблюдения пациента, включающего адекватную базисную терапию, своевременность диагностических и реабилитационных мероприятий [5, 6]. В процессе лечения и реабилитации имеет значение оптимальный комплаенс врача, пациента и родителей [7]. По данным проведенных исследований при высоком комплаенсе у 50% детей с ранней и тяжелой манифестацией АД отмечается полный регресс кожных проявлений к 3-летнему возрасту, а у 38% степень тяжести меняется на легкую [8–10]. Наблюдение и лечение пациентов с АД представляет сложную задачу для специалистов в связи с особенностями и многообразием патогенетических механизмов, фенотипических проявлений и стадийного течения заболевания [11, 12]. Общеизвестным является необходимость комплексного подхода к терапии и наблюдению пациентов врачами-специалистами смежных специальностей, учитывая патогенез заболевания, наличие сопутствующей патологии у детей с АД.

Цель исследования — анализ качества диспансерного наблюдения детей с атопическим дерматитом с периода манифестации заболевания до возраста 13–17 лет.

Материал и методы

Обследованы 350 детей с АД в возрасте 13–17 лет, из них мальчики составили 46,0% ($n = 161$), девочки — 54% ($n = 189$). Группу сравнения составили 350 детей 13–17 лет, I и II групп здоровья, без аллергических заболеваний, из них 168 мальчиков (48%) и 182 девочки (52%). В группе наблюдения 71,4% детей проживали в городе ($n = 250$), 28,6% ($n = 100$) — в сельской местности, в группе сравнения — 73,7% ($n = 258$) и 26,2% ($n = 92$) соответственно. Распределение детей с АД в зависимости от степени тяжести заболевания проведено на основании клинических проявлений и шкалы SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Индекс SCORAD при легкой степени тяжести составлял до 20 баллов, средней — от 20 до 40 баллов, тяжелой — более 40 баллов. В группу детей с АД легкой степени тяжести включены 89 детей (25,4%), из них 46 девочек и 43 мальчика, средней степени тяжести — 150 детей (42,9%), из них 84 девочки и 66 мальчиков, тяжелой степени — 111 детей (31,7%), из них 59 девочек и 52 мальчика. Анкетирование детей с АД проводилось в период стационарного лечения или амбулаторного приема у врача аллерголога-иммунолога и дерматовенеролога в РДКБ МЗ УР и РКВД МЗ УР.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics-17. Для оценки значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

Результаты и обсуждение

У большинства детей (67,4%) заболевание дебютировало в течение первого года жизни. Доля детей с ранней манифестацией выше при среднетяжелом и тяжелом течении АД, чем при легком (28,1, 66,7, 100% соответственно). Манифестация заболевания в возрасте 1–3 года происходила реже, наблюдалась у 14,3% детей группы наблюдения, старше 5-летнего возраста — у 18,3% детей. Поздняя манифестация АД зарегистрирована в группе пациентов с легким течением заболевания и преимущественно с ограниченной формой поражения. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между возрастом дебюта заболевания и тяжестью течения АД. Чем раньше манифестирует АД, тем чаще формируется тяжелое течение заболевания ($r = -0,37$, $p < 0,001$).

Основными причинами манифестации заболевания на первом году жизни родители называли перевод ребенка на искусственное вскармливание, введение продуктов прикорма, реже — острые заболевания, профилактические прививки; старше 1 года — также алиментарный фактор, профилактические прививки и дополнительно — прием лекарственных препаратов.

Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям была выше в группе наблюдения, по сравнению с группой сравнения (69,4 и 19,2%, $p < 0,001$).

Анализ диспансерного наблюдения детей в возрасте 13–17 лет с АД с периода постановки диагноза заболевания показал, что все дети состояли на диспансерном учете в детской поликлинике. На первом году от начала заболевания диагноз АД был установлен 90,8% пациентам из группы наблюдения. Все дети наблюдались у педиатра по месту проживания и осматривались дерматологом и/или

аллергологом хотя бы однократно.

Систематичность наблюдения в течение последних 10 лет у профильных специалистов различалась в зависимости от тяжести заболевания. Педиатром и дерматологом наблюдались 51,7% детей с легким, 50% — со среднетяжелым и 28,8% — с тяжелым течением АД; педиатром и аллергологом — 23,6, 14 и 32,4% соответственно; педиатром, дерматологом и аллергологом — 23,6, 36 и 38,7% соответственно степени тяжести АД.

Оценка регулярности врачебных осмотров проводилась с учетом требований к диспансерному наблюдению детей, регламентированных действующими нормативно-правовыми документами [13]. Диспансерное наблюдение в соответствии с нормативными документами выявило 31,5% детей с легкой степенью тяжести АД, 26% — со среднетяжелой и 38,7% — с тяжелой степенью. Доля детей, которые наблюдались нерегулярно, только в период обострения либо не чаще 2 раз в год, была статистически значимо выше, чем при регулярном наблюдении во всех группах, и составила 68,5% ($p < 0,001$), 74% ($p < 0,001$), 61,3% ($p < 0,001$) соответственно степени тяжести заболевания. При проведении анализа выявлено, что большинство детей в дебюте заболевания лечение получали в амбулаторных условиях (табл. 1). При этом легкое течение заболевания в дальнейшем сформировалось у 2/3 детей.

Среди значительной части детей, госпитализированных в стационар в период манифестации АД, в дальнейшем сформировалось тяжелое течение заболевания. Вероятно, данный факт можно объяснить преобладанием у детей с тяжелым течением АД более выраженной манифестации кожного процесса. Все дети в стационарных и амбулаторных условиях получали патогенетическую и симптома-

Таблица 1. Показатели амбулаторного и стационарного лечения детей с атопическим дерматитом в период манифестации заболевания
Table 1. Indices of outpatient and inpatient treatment of children with atopic dermatitis during the disease manifestation

Показатель	Степень тяжести атопического дерматита			Уровень значимости (p)
	I (n = 89)	II (n = 150)	III (n = 111)	
Лечение в период манифестации заболевания в амбулаторных условиях	68 (76,4%)	100 (66,7%)	61 (54,9%)	p1-2 < 0,02 p1-3 < 0,01 p2-3 < 0,01
Лечение в период манифестации заболевания в условиях стационара	21 (23,6)	50 (33,3)	50 (45,0)	p1-2 < 0,02 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,01

Примечание: p1-2 — уровень значимости различий показателей детей с легкой степенью тяжести АД и средней тяжести; p1-3 — уровень значимости различий показателей детей с легкой степенью тяжести АД и тяжелой; p2-3 — уровень значимости различий показателей детей со средней степенью тяжести и тяжелой (относится и к табл. 2 и 3).

Note: p1-2 — level of significance of differences between the indices of children with mild and moderate degrees of atopic dermatitis; p1-3 — level of significance of differences between the indices of children with mild and severe degrees of atopic dermatitis; p2-3 — level of significance of differences between the indices of children with moderate and severe degrees of atopic dermatitis (refers to Tables 2 and 3).



тическую терапию дифференцировано, с учетом степени тяжести заболевания, наличия вторичного инфицирования кожи и сопутствующих заболеваний. Положительную динамику в общем состоянии и дерматологическом статусе после проведенного лечения в период дебюта заболевания отмечали все пациенты. Частота госпитализаций при последующем наблюдении свидетельствовала, что 65,4% детей до 13–17-летнего возраста с АД получали курсы терапии в стационарных условиях 2 и более раз. Доля пациентов с тяжелым течением АД, получавших стационарное лечение в период обострения, (93,7%) выше, чем с легким (7,9%) и среднетяжелым (78,7%), ($p < 0,001$, $p < 0,001$), что обусловлено тяжестью заболевания, отсутствием адекватного эффекта от амбулаторного лечения. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают данные, полученные в ходе анализа качества выполнения врачебных рекомендаций в дебюте АД и в возрасте 13–17 лет, при наличии длительного течения заболевания (табл. 2). В первые два года от начала заболевания врачебные рекомендации

по лечению и профилактике обострений в полном объеме выполняли более половины пациентов. В последующем показатели выполнения рекомендаций по соблюдению диеты и лечению значительно снижались. Количество пациентов, которые выполняли рекомендации полностью (в том числе базисную терапию), со сформировавшимся в последующем легким течением АД, оказалось выше, чем со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания ($p < 0,001$, $p < 0,001$). С течением времени отношение родителей детей группы наблюдения к необходимости выполнения врачебных рекомендаций по лечению изменилось (табл. 3). Доля детей с тяжелым течением АД, выполнявших рекомендации по терапии и профилактике обострений в полном объеме, увеличилась, составив 57,7%, и была выше, чем доля детей с легким и среднетяжелым течением. Полученные данные свидетельствуют о том, что при тяжелой степени добиться улучшения при отсутствии систематического подхода к применению базисной и топической терапии не удается.

Таблица 2. Объем выполнения врачебных рекомендаций по профилактике обострений атопического дерматита в течение первых двух лет от начала заболевания
Table 2. Degree of compliance with medical recommendations for preventing exacerbations of atopic dermatitis during the first two years from the disease manifestation

Показатель	Степень тяжести атопического дерматита			Уровень значимости (p)
	I (n = 89)	II (n = 150)	III (n = 111)	
Выполнение рекомендаций в полном объеме	68 (76,4%)	93 (62,0%)	29 (26,1%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Выполнение рекомендаций в неполном объеме	21 (23,6)	54 (36,0)	68 (61,3)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Выполнение рекомендаций при ухудшении состояния	–	3 (2,0)	14 (12,6)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Таблица 3. Объем выполнения врачебных рекомендаций по профилактике обострений атопического дерматита в течение последних 5 лет (в том числе базисная терапия)
Table 3. Degree of compliance with medical recommendations for preventing exacerbations of atopic dermatitis during the last five years (including basic therapy)

Показатель	Степень тяжести атопического дерматита			Уровень значимости (p)
	I (n = 89)	II (n = 150)	III (n = 111)	
Выполнение рекомендаций в полном объеме	29 (32,6%)	46 (30,7%)	64 (57,7%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
Выполнение рекомендаций в неполном объеме	39 (43,8)	68 (45,3)	47 (42,3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Выполнение рекомендаций при ухудшении состояния	21 (23,6)	36 (24,0)	–	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$

Санаторно-курортное лечение в Удмуртской Республике («Ласточка», «Варзи-Ятчи», «Ува») за весь период диспансерного наблюдения проведено 23,4% пациентов с АД. Санаторно-курортное лечение 1–2 раза в течение 10-летнего периода диспансерного наблюдения проведено 23,6% детей с легким течением заболевания, 9,3% — среднетяжелым, 26,1% — тяжелым, 3–4 раза — 7,9, 2,7, 6,3% соответственно тяжести АД. Улучшение состояния после курсов реабилитации в санаториях отмечали все пациенты. Наблюдалось улучшение состояния кожных покровов, снижалась выраженность субъективных ощущений (зуд и нарушение сна), в последующем наступали более длительные ремиссии заболевания. Увеличение продолжительности ремиссии до 3 месяцев отмечали 30,4% детей с тяжелой степенью тяжести АД, до 6 и 9 месяцев соответственно 30,4 и 26,1% пациентов преимущественно со среднетяжелым и легким течением и 13,1% детей, пролеченных в условиях санатория, отмечали отсутствие обострений в течение года после курса реабилитации.

Выводы

Анализ качества диспансерного наблюдения детей с АД на протяжении заболевания показал, что, несмотря на раннее диагностирование заболевания, своевременное взятие на диспансерный учет, рекомендуемая частота консультаций врачами смежных специальностей выполнялась не всеми — каждым третьим пациентом, соблюдение гипоаллергенной диеты, проведение базисной терапии — у большей части пациентов только в период обострения. Врачебные рекомендации по лечению в полном объеме в течение первых двух лет болезни выполняли лишь половина пациентов. У детей, выполнявших рекомендации в полном объеме на начальных этапах болезни, к возрасту 13–17 лет чаще формировалось легкое течение АД. Санаторно-курортное лечение, важный фактор реабилитации, используется недостаточно. У всех детей, получавших санаторно-курортное лечение, отмечалось увеличение продолжительности ремиссий, ближайших после санаторной реабилитации, от 3 месяцев и более.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости совершенствования организационных подходов к диспансеризации детей с АД, включающих мероприятия по повышению уровня знаний родителей о заболевании, значении выполнения врачебных рекомендаций с периода диагностики, в профилактике формирования тяжелого течения.

Вострикова С.А.

<https://orcid.org/00000000-0003-1541-1403>

Пенкина Н.И.

<https://orcid.org/00000000-0003-4427-3900>

Иванова М.А.

<https://orcid.org/00000000-0002-7714-7970>

Литература

1. Бочкарева М.В. Распространенность и причины формирования atopического дерматита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2006. — 196 с.
2. Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С. Ретроспективный анализ заболеваемости atopическим дерматитом в Амурской области в сравнении с показателями РФ за период 2009–2018 гг. // Материалы XIV Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского. — СПб., 2020. — С. 66–68.
3. Минаева Н.В., Девяткова Е.А. Аллергическая заболеваемость у пациентов разных возрастных групп // Пермский медицинский журнал. — 2019. — Т. 36, № 2. — С. 68–74.
4. Давиденко М.С., Соколова Т.В. Объективные критерии снижения приверженности к лечению у больных atopическим дерматитом // Проблемы медицинской микологии. — 2020. — Т. 22, № 3. — С. 69.
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии, — М.: Союз педиатров России, 2010. — С. 380.
6. Хаитов Р.М. Иммуноterapia: руководство для врачей. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Гэотар-Медиа, 2018. — С. 286–305.
7. Клинико-экспертная оценка диспансерного наблюдения детей с atopическим дерматитом на педиатрическом участке // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей. — Ижевск, 2020. — С. 79–80.
8. Елисютин О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов atopического дерматита: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2019. — 228 с.
9. Левашева С.В., Эткина Э.И., Фазылова А.А., Сакаева Г.Д., Бабенкова Л.И., Орлова Н.А. Математическая модель прогноза развития atopического дерматита у детей // Российский аллергологический журнал. — 2016. — № 2. — С. 27–31.
10. Калабашина П.М., Епанешникова Т.П., Широких С.С. Проблема комплаентного поведения пациентов и его окружающих в педиатрической практике // Проблемы биологии и медицины. — 2020. — № 1–1 (117). — С. 288.
11. Николаева К.И., Савченко Н.В., Уфимцева М.А., Шаповалов Е.Д., Струин Н.Л., Белова Н.Б., Бочкарев Ю.М. Заболевания кожи у детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации: клиническая характеристика, социальная значимость дерматозов // Уральский медицинский журнал. — 2020. — № 12 (195). — С. 127–134.
12. Казарин С.В., Тюков Ю.А., Игликов В.А. Характеристика возрастных особенностей течения atopического дерматита у детей и подростков // Человек. Спорт. Медицина. — 2011. — № 39 (256). — С. 74–76.
13. Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях. Приказ МЗ РФ от 16.05.2019 № 302н.

УДК 616.348-002:578.834.11

А.А. РОМАНОВА, Д.В. ПЕЧКУРОВ, А.А. ТЯЖЕВА, Г.В. ЮШИНА

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Случай развития постинфекционного колита у девочки 7 лет, перенесшей COVID-19

Контактная информация:**Печкуров Дмитрий Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, **тел.:** +7 (846) 959-45-11, **e-mail:** dmpechkurov@yandex.ru

Многочисленные исследования и клинические наблюдения указывают на роль новой коронавирусной инфекции в формировании патологии различных органов и систем. В статье приведен клинический случай развития постинфекционного колита у девочки, перенесшей COVID-19. Gastrointestinal symptoms appeared already in the acute period of the disease and, despite the symptomatic treatment, progressed within 6 months. During the examination, there was a sharp increase in the level of fecal calprotectin, a moderate increase in the level of CRP, stool with mucus and streaks of blood, the girl lost several kilograms in six months. According to endoscopic and morphological examination, superficial inflammation was noted without signs characteristic of ulcerative colitis and Crohn's disease. Against the background of taking mesalazine, the condition somewhat improved, but after 2 months it worsened again; during repeated examination, a high level of calprotectin remained with negative serological markers and no endoscopic signs of inflammatory bowel disease. Obviously the girl has postinfectious colitis; further observation will allow establishing its nature and the disease prognosis.

Ключевые слова: дети, COVID-19, постинфекционный колит, лечение.

(Для цитирования: Романова А.А., Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Юшина Г.В. Случай развития постинфекционного колита у девочки 7 лет, перенесшей COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 66-69)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-66-69

A.A. ROMANOVA, D.V. PECHKUROV, A.A. TYAZHEVA, G.V. YUSHINA

Samara State Medical University, Samara

Case of post-infectious colitis in a 7 y. o. girl after COVID-19

Contact details:**Pechkurov D.V.** — MD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases**Address:** 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099, **tel.:** +7 (846) 959-45-11, **e-mail:** dmpechkurov@yandex.ru

Numerous studies and clinical observations demonstrate the role of the new coronavirus infection in the formation of various organs and systems pathologies. The article presents a clinical case of the development of post-infectious colitis in a girl who suffered COVID-19. Gastrointestinal symptoms appeared as early as in the acute period of the disease and, despite the symptomatic treatment, progressed within 6 months. During the examination, there was a sharp increase in the level of fecal calprotectin, a moderate increase in the level of CRP, stool with mucus and streaks of blood, the girl lost several kilograms in six months. According to endoscopic and morphological examination, superficial inflammation was noted without signs characteristic of ulcerative colitis and Crohn's disease. Against the background of taking mesalazine, the condition somewhat improved, but after 2 months it worsened again; during repeated examination, a high level of calprotectin remained with negative serological markers and no endoscopic signs of inflammatory bowel disease. Obviously the girl has postinfectious colitis; further observation will allow establishing its nature and the disease prognosis.

Key words: children, COVID-19, postinfectious colitis, treatment.

(For citation: Romanova A.A., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A., Yushina G.V. Case of post-infectious colitis in a 7 y. o. girl after COVID-19. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 66-69)

Пандемия новой коронавирусной инфекции, безусловно, является актуальной проблемой здравоохранения на протяжении последних трех лет не только из-за тяжелого течения, нередко с развитием летальных исходов, но и, что уже стало очевидным, из-за серьезных отдаленных последствий [1–3]. COVID-19 в детском возрасте характеризуется большей долей бессимптомного и легкого течения, значительно меньшими показателями летальности. Но такое легкое течение «маскирует» коварство этой инфекции: у детей достаточно часто регистрируются формы отсроченного полиорганного поражения воспалительного генеза — мультисистемные COVID-19-ассоциированные воспалительные синдромы, также не исключена роль COVID-19 как триггера в развитии аутоиммунной и иной хронической патологии [4–7].

COVID-19 имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями по некоторым патогенетическим механизмам. Аутоантитела как признак аутоиммунных заболеваний также обнаруживаются у пациентов с COVID-19 [7, 8]. Кроме того, сообщалось о развитии у некоторых пациентов аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Гийена — Барре или системной красной волчанки и других заболеваний соединительной ткани, после COVID-19 [4, 8].

Гипотеза о причастности новой коронавирусной инфекции к дебюту аутоиммунной патологии подтверждается североамериканским исследованием, которое показало, что у 40 взрослых пациентов с COVID-19, не имеющих ранее аутоиммунной патологии, отмечалась появление антинуклеарных и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и антител IgA ASCA [9].

В основе патогенеза COVID-19 лежит индуцированное вирусом нарушение регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, приводящее к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и других медиаторов воспаления [10]. Активация транскрипции генов медиаторов воспаления и повышение концентрации в крови цитокинов, в том числе интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, гранулоцитарной макрофагальный колониестимулирующий фактор, а хемокины CXCL10 и CCL2 рассматриваются как причина патологической активации иммунитета, выраженность которой в определенной степени коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и неблагоприятным прогнозом [11].

В своем исследовании Fan Zhang et al. показали, что при инфекции COVID-19 у пациентов обнаруживаются активированные макрофаги CXCL10+, CCL2+ и FCN1+, которые участвуют в патогенезе язвенного колита и болезни Крона и связаны с гиперпродукцией ФНО- α и IL-1 [12].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются иммунопатологическими состояниями, которые развивается вследствие измененного иммунного ответа на различные антигены [13]. С одной стороны, генетическая предрасположенность к ВЗК реализуется на уровне местного иммунитета кишечника, с другой — в реализации ВЗК играют важную роль системные нарушения адаптивного иммунного ответа, в частности провоспалительных цитокинов, важным патогенетическим аспектом является образование специфических антител, в том числе ASCA/pANCA [13].

Все эти факты привлекают внимание к исследованию отдаленных исходов COVID-19, профилактике

и раннему выявлению патологии, ассоциированной новой коронавирусной инфекцией. Случай развития ВЗК после перенесенной инфекции COVID-19 продемонстрирован на следующем клиническом примере.

Клинический пример: девочка Е., 7 лет, поступила впервые в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на кашицеобразный стул со слизью до 5–6 раз в день, преимущественно после приема пищи, содержащий непереваренные частицы, повышенное газообразование, периодические боли в животе, отрыжку, преимущественно после еды, снижение веса (2–3 кг) за 2–3 месяца, слабость, вялость, сниженный аппетит, редкие мочеиспускания, головную боль.

Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины; от 1 срочных родов, массой тела 3800 г, длиной 53 см, по шкале Апгар 8/8 баллов. До 1 года и 2 месяцев находилась на грудном вскармливании. Период грудного и преддошкольного возраста протекал без особенностей, девочка росла и развивалась соответственно полу и возрасту. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

В возрасте 6 лет 6 месяцев перенесла ОРВИ, а через 2 недели после выздоровления перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19, подтвержденную методами ПЦР мазка из носа и зева и ИФА крови на АТ к новой коронавирусной инфекции. Заболевание протекало в легкой форме со смешанной симптоматикой в виде респираторных (кашель, насморк) и гастроинтестинальных (рвота, диарея) проявлений, повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Через 7–10 дней после выздоровления девочку стали беспокоить диспепсические явления, неустойчивый стул. Симптомов «тревоги» не отмечалось, в анализе крови воспалительных изменений, анемии не было. Лечилась амбулаторно симптоматическими средствами (энтеросорбенты, спазмолитики, нифуроксазид), с нестойкой положительной динамикой, при отмене терапии вновь появлялись указанные жалобы.

Через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции девочка стала отмечать усиление симптомов — боли в животе стали ежедневные, появился выраженный метеоризм, стул участился до 5–6 раз в день, после приема пищи содержал непереваренные частицы, слизь, иногда прожилки крови. Мама отметила за последние 6 месяцев снижение веса ребенка, повышенную утомляемость и слабость. В связи с этим девочка была госпитализирована в больницу с целью обследования.

При поступлении в стационар: состояние девочки средней степени тяжести за счет абдоминального болевого и колитического синдромов. При оценке физического развития центильным методом отмечено среднее, дисгармоничное развитие. Рост 117 см, вес 18,5 кг. Подкожно-жировая клетчатка истончена, распределена равномерно. Пастозности и отеков нет. При физикальном обследовании органов пищеварения отмечено, что живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в проекции нисходящей поперечно-ободочной кишки. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул полуоформленный, содержит непереваренные частицы пищи и слизь.

При обследовании: в общем анализе крови определяется гипохромная микроцитарная анемия, легкой степени (RBC — $5,78 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 106 г/л),

воспалительных изменений в лейкоформуле не выявлено. В биохимический анализе крови отмечается гипоальбуминемия, повышение белков острой фазы: СРБ — 8,7 мг/л, альфа-1-антитрипсин — 2,5 г/л. Уровень ферритина крови — 8 мкг/л, ревматоидный фактор менее 2,0 МЕд/мл; белковые фракции: общий белок — 65 г/л, альбумин — 38,3 г/л, альфа-1 глобулин — 3,9 г/л, альфа-2 глобулин — 8,3 г/л, бета глобулины — 6,7 г/л, γ -глобулины — 7,9 г/л. Анализ крови на ASCA IgA 10,2 отн.ед./мл (норма), ASCA IgG 9,6 отн.ед./мл (норма), pANCA титр менее 1:40 (норма).

С целью проведения дифференциальной диагностики с геморрагическими заболеваниями определялись показатели коагулограммы: тромбоциты, время свертываемости, длительность кровотечения, АЧТВ, МНО, Д-димер — все в пределах нормальных значений.

В общем анализе кала отмечалась незначительная стеаторея 1-го типа. Бактериологический анализ кала на патогенной бактерии — высева не получено, на условно-патогенной бактерии — умеренный рост *S. aureus*. Анализ кала на токсины клостридиальной инфекции — отрицательный. Кал на содержание фекального кальпротектина — более 1800 мкг/г.

По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) отмечаются признаки гастроэзофагеального рефлюкса, эрозивно-язвенных изменений не было выявлено, отмечается заброс контрастного вещества, кардия на входе смыкается частично. Заключение: признаки рефлюкс-эзофагита, недостаточности кардии.

При проведении фиброколоноскопии отмечаются признаки катарального колита во всех отделах толстой кишки, в области слепой кишки смазанность сосудистого рисунка отечная, в нисходящем отделе толстой кишки — контактная кровоточивость слизистой оболочки. По данным морфологического исследования биоптатов толстой кишки определяется слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки, с наличием лимфоидных фолликулов.

Эндоскопически на данном этапе убедительных данных о воспалительных заболеваниях кишечника не получено, однако, учитывая клиническую картину, повышение СРБ и резкое повышение фекального кальпротектина, девочке был выставлен диагноз недифференцированного колита, назначена терапия месалазином в дозе 60 мг/кг/сут. Метронидазол в дозе 15 мг/кг/сут. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома и купирования явления колита.

Через 2 месяца девочка госпитализирована вновь с жалобами на боли в животе, кашицеобразный стул до 3 раз в день с примесью крови. Фекальный кальпротектин — 1572 мкг/г. ASCA IgA 11,05 отн.ед./мл (норма), ASCA IgG 9,08 отн.ед./мл (норма), /pANCA титр менее 1:40 (норма).

По данным ЭГДС, определялась эритематозная гастропатия антрального отдела желудка, эритематозная дуоденопатия. По данным фиброколоноскопии в поперечной ободочной кишке в области печеночного угла инфильтративная складка, не расправляющаяся воздухом, размером 1,5 x 1,0 см, вокруг слизистая с участками лимфостазов. Другие отделы толстой кишки без особенностей. При морфологическом исследовании в терминальном отделе подвздошной кишки целостность эпителиальной

выстилки не нарушена, ворсинки ориентированы вертикально и тангенциально, разной высоты с незначительной гиперплазией крипт, без базального плазматоза. Строма ворсинок и собственной пластинки слизистой рассеянной инфильтрирована лимфоцитами, плазматитами, с примесью эозинофильных лейкоцитов, без эпителиоидноклеточных гранул, архитектоника клеток не нарушена, клетки Панета на дне крипт. В слепой кишке, нисходящем отделе поперечно-ободочной кишки, сигмовидной кишке целостность эпителиоидной выстилки не нарушена, на поверхности слизистой оболочки скопления слизи. В строме собственной пластинки слизистой оболочки между криптами отмечается лимфоплазмочитарная инфильтрация с единичными эозинофильными лейкоцитами, без нарушения архитектоники крипт, базального плазматоза и эпителиоидноклеточных гранул. Следует отметить, что в подслизистой оболочке всех отделов толстой кишки воспалительные изменения более выражены.

Пациентке были назначены системные глюкокортикостероиды из расчета 1 мг/кг (из расчета по преднизолону) с последующим снижением и месалазин в возрастной дозировке, проведена деконтаминация кишечника.

Таким образом, и при повторном обследовании убедительных данных о язвенном колите или болезни Крона не получено, маркеры ВЗК вновь отрицательны. Однако в течение 8 месяцев у девочки сохраняется клиника колита, стул с прожилками крови и слизью, очень высокие показатели фекального кальпротектина. По нашему мнению, в данном случае имеет место колит, ассоциированный с перенесенной инфекцией COVID-19, однако отсутствие серологических маркеров и специфической эндоскопической / морфологической картины не позволяет констатировать факт развития ВЗК. Девочка нуждается в дальнейшем наблюдении с проведением терапии, исходя из клинической, лабораторной и эндоскопической картины.

Литература

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г. и др. COVID-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности // Профилактическая медицина. — 2020. — Т. 23, № 1. — С. 7–13. DOI: 10.17116/profmed2020230117
2. Фомина Л.А., Немиров К.Е., Сахарова Е.М. Гастроэнтерологические проявления SARS-CoV-2 и возможные последствия перенесенной инфекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 4 (200). — С. 9–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-200-4-9-13
3. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. и др. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): течение и отдаленные последствия // Бюллетень науки и практики. — 2021. — Т. 7, № 9. — С. 271–291.
4. Galeotti C., Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 // Nat. Rev. Rheumatol. — 2020. — Vol. 16 (8). — P. 413–14. DOI: 10.1038/s41584-020-0448-7
5. Askanase A.D., Khalili L. — 2020. — Vol. 7 (1). — P. e000396. DOI: 10.1136/lupus-2020-000396
6. Canas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // Med. Hypotheses. — 2020. — Vol. 145. — P. 110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
7. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // Curr. Opin. Rheumatol. — 2020. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776
8. Xie Y., Liu Y., Liu Y. The Flare of Rheumatic Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A Review // Front. Immunol. — 2022. — Vol. 13. — P. 919–979. DOI: 10.3389/fimmu.2022.919979
9. Сакки М.К., Тамиаццо С., Стоббоне П. Инфекция SARS-CoV-2 как триггер аутоиммунного ответа // Клинический перевод Sci. — 2021. — № 14 (3). — С. 898–907. DOI: 10.1111/cts.12953

10. Wang Y., Perlman S. COVID-19: Inflammatory profile // Annu. Rev. Med. — 2022. — Vol. 73, 65–80.

11. Fajgenbaum D. C., June C.H. Cytokine storm // New Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 383. — P. 2255–2273.

12. Zhang F., Mears J.R., Shakib L. et al. IFN- γ and TNF- α drive a CXCL10 + CCL2+ macrophage phenotype expanded in severe

COVID-19 lungs and inflammatory diseases with tissue inflammation // GenomeMed. — 2021. — Vol. 13. — P. 64. DOI: 10.1186/s13073-021-00881-3

13. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. — М.: Прима Принт, 2019. — С. 18–27.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СМЕРТИ



Ученые доказали, что при нехватке витамина D возрастает риск смертности. Учитывались и такие факторы, влияющие на показатели витамина, как воздействие солнца или употребление пищи. В ходе исследования удалось проанализировать взаимосвязь между дефицитом витамина и влиянием на здоровье человека, включая и смертность, чего невозможно добиться в рандомизированных клинических исследованиях по хорошо понятным этическим соображениям.

Доказана связь между генетически предсказуемым уровнем витамина D и смертностью по нескольким основным причинам. Установлена причинно-следственная связь, что имеет большое значение. В отличие

от других типов наблюдательных исследований преодолены некоторые методологические препятствия.

Данные этого исследования показывают важность порогового значения витамина D в крови на уровне 50 нанолей на литр. Они согласуются с предыдущими наблюдениями, которые показывали, что польза добавок с витамином D в основном наблюдается у людей с его дефицитом.

Источник: medikforum.ru

II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

клинической медицины
с Международным участием
имени С.С. Зимницкого

8–9 ДЕКАБРЯ 2022 Г.

2TH ALL-RUSSIA CONGRESS

of Clinical Medicine
with international participation
named after S.S. Zimnitskiy

DECEMBER 8–9, 2022

УДК 656.071.61

В.Н. ОСЛОПОВ¹, Ю.С. МИШАНИНА¹, Ю.В. ОСЛОПОВА², Е.В. ХАЗОВА¹, Д.В. ОСЛОПОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Семен Семенович Зимницкий — жизнь и смерть

Контактная информация:**Хазова Елена Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова 49, **тел.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

Семен Семенович Зимницкий — выдающийся отечественный терапевт, сказавший свое веское слово в различных областях медицинских знаний, создавший функциональное направление в терапии. С.С. Зимницкий прожил всего 54 года, причем значительная часть его творческого пути пришлась на период социальных преобразований общества, сопровождалась голодом, холодом и разрухой. В статье показано становление С.С. Зимницкого как ученого, обсуждаются имена его учителей как в России, так и за рубежом. Его жизненная позиция помогала прокладывать себе путь в борьбе с «университетским злом», в создании Клинического института, кафедры инфекционных болезней и кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского университета. Жизнелюбие, разностороннее дарование приносило свой колорит в образовательный процесс. Уход из жизни сопровождался коронарной и сердечной недостаточностью, нарушением ритма. Ему и А.Ф. Самойлову (основатель русской электрофизиологической школы, «русский Эйнховен») было непонятно появление гигантского положительного зубца Т в первом комплексе после желудочковой экстрасистолы. Авторы статьи (В.Н. Ослопов и Ю.С. Мишанина) смогли ответить на вопрос С.С. Зимницкого, и это обсуждается в статье. Описаны последние дни и часы его жизни. Приводится редкая информация о клинической и педагогической деятельности С.С. Зимницкого, представленная его учеником — казанским профессором Л.М. Рахлиным.

Название статьи «Семен Семенович Зимницкий — жизнь и смерть» выбрано не случайно. Познание становления С.С. Зимницкого как врача и ученого для читателя имеет образовательную составляющую. Не менее важным и поучительным является описание самим С.С. Зимницким своего заболевания, трансформации его симптомов и признаков. Последние дни и часы жизни описаны профессионально и в то же время художественно профессором А.Г. Терегуловым, что бывает достаточно редко. Поэтому можно сказать, что и смерть С.С. Зимницкого нас обучает — *Docendo discimus*.

Ключевые слова: Зимницкий, жизнелюбие, одаренность, создание функционального направления в терапии, трансформация простого крестьянского мальчика в ученого с мировым именем, ишемическая болезнь сердца, аортальная недостаточность, гигантский положительный зубец Т, тромбоз ствола левой коронарной артерии.

(Для цитирования: Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С., Ослопова Ю.В., Хазова Е.В., Ослопова Д.В. Семен Семенович Зимницкий — жизнь и смерть. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 71–78)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-71-78

V.N. OSLOPOV¹, YU.S. MISHANINA¹, YU.V. OSLOPOVA², E.V. KHAZOVA¹, D.V. OSLOPOVA¹¹Kasan State Medical University, Kazan²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

Semyon Semenovich Zimnitsky — life and death

Contact details:**Khazova E.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitskiy**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

Semyon Semyonovich Zimnitsky is an outstanding Russian therapist who weighed in on various fields of medical knowledge and created a functional field in therapy. S.S. Zimnitsky lived only 54 years, and a significant part of his creative path fell within the period of social transformations, accompanied by hunger, cold and devastation. The article shows the formation of S.S. Zimnitsky as a scientist, discusses his teachers both in Russia and abroad. Zimnitsky's life stance helped him to make way in the fight against the «university evil», in the creation of the Clinical Institute, the Department of Infectious Diseases and the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kazan University. His cheerfulness, versatile talent brought color to the educational process. Zimnitsky's death was due to coronary and heart failure and rhythm disturbance. He and A.F. Samoilov (the founder of the Russian electrophysiological school, «the Russian Einthoven») failed to understand the appearance of a giant positive T wave in the first complex after a ventricular extrasystole. The authors of the article (V.N. Osloпов and Yu.S. Mishanina) managed to answer S.S. Zimnitsky's question, and this is discussed

in the article. The last hours of S.S. Zimnitsky's life are described. Unique information is given about the clinical and pedagogical activity of S.S. Zimnitsky, presented by his student, Kazan Professor L.M. Rakhlin.

The title of the article «Semyon Semenovitch Zimnitsky – life and death» was not chosen by chance. Learning about the formation of S.S. Zimnitsky as a doctor and scientist is of educational value for the reader. No less important and instructive is the description by S.S. Zimnitsky of his disease, the transformation of its symptoms and signs. The last days and hours of the life of S.S. Zimnitsky are described professionally and at the same time artistically by Professor A.G. Teregulov, which is rather unique. Therefore, we can say that the death of S.S. Zimnitsky teaches us — *Docendo discimus*.

Key words: Zimnitsky, vitality, talent, creation of a functional field in therapy, transformation of a common peasant boy into a world-renowned scientist, coronary heart disease, aortic insufficiency, giant positive T wave, thrombosis of the trunk of the left coronary artery.

(For citation: Oslopov V.N., Mishanina Yu.S., Oslopova Yu.V., Khazova E.V., Oslopova D.V. Semyon Semenovitch Zimnitsky — life and death. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 71–78)

*«Дорожи воспоминаниями,
но не живи ими».
Омиш, древний философ*



Рисунок 1. С.С. Зимницкий (1873–1927)
Figure 1. S.S. Zimnitskiy (1873–1927)

При написании этой статьи на историческую тему мы использовали главным образом монографии о Семене Семеновиче Зимницком (В.Ф. Богоявленский [1], В.Н. Ослопов и Ю.С. Мишанина [2]), наши статьи о нем [3–10], научные статьи самого Семена Семеновича Зимницкого и публикации товарищей и учеников профессора.

С.С. Зимницкий (рис. 1) — великий русский и советский врач и ученый, известный во всем мире. Он один из создателей функционального направления в медицине. Его оригинальные работы известны в нефрологии («проба Зимницкого») и гастроэнтерологии, а также в кардиологии, пульмонологии, в инфекционных заболеваниях. С.С. Зимницкий активно, можно сказать даже агрессивно представлял свое видение вопросов преподавания медицины.

С.С. Зимницкий — основоположник военно-полевой терапии в России, пламенный патриот своей родины.

С.С. Зимницкий родился в 1873 г. (24 декабря) в местечке Хиславичи Смоленской области в семье крестьянина. Семен Зимницкий блестяще учился в школе и получил медаль при окончании гимназии (в г. Орле). В Орловской мужской гимназии были знаменитые выпускники: писатель Н.С. Лесков, писатель Л.Н. Андреев, государственный деятель П.А. Столыпин.

Перед С.С. Зимницким стоял выбор — Горный институт или Военно-медицинская академия, горный инженер или врач?

Хорошо знавший С.С. Зимницкого, проф. Л. Якобсон открывает интересную и важную деталь: «Семен Семенович не сразу поступает в Военно-медицинскую академию, он намеревается посвятить себя изучению горного дела, и только случайность — консультация больной матушки у проф. Г.А. Захарьина, которой видный клиницист ставит неправильный прогноз по поводу ее болезни сердца, меняет его решение, и С.С. Зимницкий поступает в Военно-медицинскую академию» [11].

В 1893 г. он поступил в Санкт-Петербургскую военно-медицинскую академию (ВМА), которую окончил с отличием (*sum eximia laude*) и должен был отслужить в армии на Камчатке.

Однако уже студентом он начал заниматься научной работой у профессора С.С. Боткина и академика И.П. Павлова, что способствовало его освобождению от срочной военной службы.

У С.С. Зимницкого были материальные затруднения, что заставляло юношу подрабатывать репетитором. Профессор Л. Якобсон, друг С.С. Зимницкого, вспоминает: «Семен Семенович был многогранно одаренным человеком, поэт, писатель, певец и музыкант — целое сокровище талантов вмещал он в себе... В молодости, будучи студентом, он, пользуясь своим хорошим голосом, чтобы иметь возможность учиться даже выступал на оперной сцене. На первых двух курсах средства к жизни Семени Семеновичу приходилось зарабатывать игрой в оркестре, уроками, иногда даже — перепиской (до последних дней жизни у него сохранился красивый, разборчивый, округлый почерк). С III же курса он начал пользоваться стипендией военного ведомства, за что был обязан прослужить в армии (на Камчатке) 4 года 9 месяцев» [12].

В 1898 г. по предложению С.С. Боткина и И.П. Павлова С.С. Зимницкий был избран в ординатуру в клинический госпиталь к профессору С.С. Боткину (С.С. Боткин был также лейб-медиком Российского императора Александра III, Миротворца).

В 1901 г. С.С. Зимницкий, обладая огромной работоспособностью, в ординатуре защитил докторскую «Отделительная работа желудочных желез при задержке желчи в организме» (клиническое и экспериментальное исследование) [13]. Руководителями (цензорами) работы были профессор С.С. Боткин (старший из 5 сыновей профессора С.П. Боткина) и будущий Нобелевский лауреат (1904), профессор И.П. Павлов.

Эпиграф к диссертации — девиз R. Bacon (XIII в.) «Non fingendum, aut excogitandum, sed inveniendum, quod natura faciat et ferat (Не воображать и не изобретать, а открывать то, что делает и приносит природа)». Под этим девизом проходила вся жизнь С.С. Зимницкого.

Диссертация (171 стр.) была выполнена на 12 пациентах, экспериментальная часть — на собаках (3 собаки академии, 2 собаки от И.П. Павлова). Всего исследовано 12 больных (катаральная желтуха — 4; гастродуоденальная желтуха — 3; инфекционная желтуха Вейля — 1; рак головки поджелудочной железы — 1; гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой — 3). Одновременно у больных исследовалась и моча. Здесь впервые С.С. Зимницкий начал собирать мочу каждые 3 ч, что явилось прообразом будущей функциональной пробы почек, получившей его имя. С.С. Зимницкий делает вывод о том, что при желтухах возникает увеличение секреторной функции желудка.

С 1902 по 1904 гг. С.С. Зимницкий отправляется в научные центры Европы, где под руководством Р. Вирхова и И.И. Мечникова осваивает иммунологию и патанатомию, публикует 9 статей.

Разразилась русско-японская война (1904–1905). С.С. Зимницкий вслед за С.С. Боткиным (уполномоченным Красного Креста) едет на Дальний Восток (рис. 2) в Николо-Уссурийск — и воюет 210 дней. С.С. Зимницкий становится заведующим Центральной бактериологической лабораторией и возглавляет терапевтическое отделение госпиталя из 150 коек Кауфмановской общины Красного Креста.



Рисунок 2. г. Никольск-Уссурийский
Figure 2. City of Nikolsk-Ussuriyskiy

Он предлагает новую тактику лечения раненых в грудную клетку. Позднее он написал моногра-

фию «Заболевания легочной паренхимы и плевры» (1922) [14]. С.С. Зимницкий — один из основателей военно-полевой терапии в России.

Вместе с профессором С.С. Боткиным Зимницкий открывает новое заболевание «Маньчжурский тиф» [15] и обнаруживает его возбудителя — характерную подвижную четырех-жгутиковую палочку.

С.С. Зимницкий был награжден двумя медалями — медалью Красного Креста «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» и медалью «В память Японской войны 1904–1905 гг.».

В феврале 1905 г. С.С. Зимницкий возвращается в Санкт-Петербург и работает в Военно-медицинской академии у профессора С.С. Боткина ассистентом терапевтической клиники, а с 1905 г. — приват-доцентом. Напомним, что Военно-медицинская академия, основанная в 1798 г., была самым передовым (!) медицинским учебным заведением России. В ней преподавали талантливые ученые, составившие славу и гордость российской медицины.

Тем не менее в 1905 г. С.С. Зимницкий пишет в Казанский университет: «...желаю принять участие в конкурсе на вакантную кафедру частной патологии». В 1906 г. С.С. Зимницкий становится экстраординарным профессором (рис. 3) и заведующим кафедрой частной патологии и терапии.



Рисунок 3. С.С. Зимницкий — молодой профессор Казанского университета
Figure 3. S.S. Zimnitskiy — a young professor of Kazan University

Как скажет впоследствии профессор Р.А. Лурия, «Семен Семенович... испил до дна всю горькую чашу работника провинциального университета...» [16].

Начинается Казанский период жизни и творчества С.С. Зимницкого. Он прибывает в Казань в 1907 г.

Однако его жена — дочь богатого петербургского купца Ольга Феофановна Ершова категорически отказалась переезжать из Санкт-Петербурга в Казань и с маленькими детьми — Владимиром и Симеоном (5, 6 лет) осталась в Санкт-Петербурге. Известно, что Владимир стал воспитанником Казанского университета, а затем профессором Свердловского медицинского института. В 1928 г. на X Съезде терапевтов СССР Владимир огласил текст доклада С.С. Зимницкого «Наша методика получения панкреатического отделения у человека» [17]. О Симеоне ничего не известно.



Рисунок 4. II здание Казанского государственного медицинского университета. Здесь, в общежитии студентов Казанского Императорского университета, находилась кафедра профессора Семена Семеновича Зимницкого

Figure 4. II building of Kazan State Medical University. Here, in the hostel for students of Kazan Emperor's University, the Department of Professor S.S. Zimnitskiy was situated

В 1908 г. произошел развод. Повторно С.С. Зимницкий женился лишь в 1921 г. (за 6 лет до смерти) на Зинаиде Александровне Николаевой. Вдове С.С. Зимницкого была назначена персональная пенсия в 1927 г.

Профессор Р.А. Лурия с горечью признавал: «Перейдя из Военно-медицинской академии в Казанский университет, на кафедру частной патологии и терапии, С.С. Зимницкий очутился в исключительно-неблагоприятных условиях для клинической и научной работы. По какому-то недоразумению... кафедра эта, являющаяся введением в клинику внутренних болезней, не только не была обеспечена лабораторией и необходимыми приборами, но не имела совсем клинического материала. Дело на ней сводилось к чтению лекций и практическим занятиям на материале Военного госпиталя» [18].

У С.С. Зимницкого не было клинической базы. Он был этим очень огорчен. С.С. Зимницкий читал лекции и проводил занятия со студентами на пациентах, привлеченных с поликлинического приема. В губернской земской больнице он не ладил с ярым монархистом, черносотенцем, профессором А.Н. Засецким и был как бы названным «гостем». Кафедра была помещена в общежитии студентов Казанского Императорского университета (в настоящее время II здание Казанского государственного медицинского университета) (рис. 4).

В начале 1910 г. С.С. Зимницкий становится консультантом Казанского военного госпиталя и работает там вплоть до своей смерти в 1927 г. В дореволюционный период госпиталь для него был единственной клинической базой, так как в нем позволялось находиться ограниченному количеству студентов. В этот период Семен Семенович интересуется в основном вопросами бактериологии и иммунитета, клиникой инфекционных болезней. Он делает интересное сообщение о серотерапии крупозной пневмонии на 2-м Съезде терапевтов России и публикует курс лекций, прочитанный студентам — «Основы бактерио-биологического распознавания туберкулеза (легких)» [19].

Профессор Р.А. Лурия в своих воспоминаниях пишет: «И только через 14 лет заведывания кафедрой частной патологии и терапии С.С. Зимницкий полу-

чил возможность работать сначала на больничном, а потом и на клиническом материале. Вот почему только в эти годы мы видим бурный рост его клинической исследовательской деятельности, в результате чего С.С. быстро выдвигается в первые ряды клиницистов Союза и получает как ученый большую известность не только в отечественной, но и европейской литературе. И именно к этому периоду (с 1921 г. по день неожиданной и безвременной кончины его 10 декабря 1927 г.), относится 45 работ и 6 крупных монографий С.С.» [18].

В 1910 г. (то есть спустя лишь 3 года после начала работы в Казанском университете) С.С. Зимницкий настаивает на демократизации университетского устава, что явилось для того времени весьма смелым выпадом против существовавших порядков. Он восстает против отслуживших профессоров в Ученом совете («этого университетского зла») и ратует за обновление его молодежью [20–22] (см. далее воспоминания Л.М. Рахлина).

Активная, даже агрессивная позиция С.С. Зимницкого вызвала большое недовольство многих членов Ученого совета, и это отразилось на его карьерном росте. Так, в 1913 г. он не смог стать заведующим кафедрой госпитальной терапии (после отставки профессора Н.А. Засецкого), а в 1915 г. не смог стать заведующим кафедрой факультетской терапии (после отставки профессора А.Н. Казем-Бека) (завкафедрой стал Л.Л. Фофанов).

Семен Семенович Зимницкий в сатире «В храме науки» [23] так описывает положение дел в 1915 г.:

*Интриг и сделок слышны звуки,
И меркнет светлый идеал...
Куда, куда вы удалились
Красот наук бывшие дни...
Увы, лишь сделки народились,
Погасли факелов огни...
И в назиданье для потомства
Остался вывод навсегда,
Что дружба, связи и знакомства
Сильней... науки, господа...
Так вкруговую шла порука —
Искать просвета в царстве тени
Тянулись руки к пирогу...
Напрасный труд почти всегда:
И в поругании науки
Для многих водка и пельмени
Не оставались в долгу...
Ценней науки, господа.
Так слава старая хирела,
И шел к упадку факультет.
Все от того, что неумело
Царила партия кадет...*

Свершилась Октябрьская революция (1917), которую принял С.С. Зимницкий. Его коллега — известный российский и казанский терапевт, действительный статский советник, профессор А.Н. Казем-Бек не принял революцию, ушел с белочехами в Сибирь и умер в 1919 г. в Томске от тифа на руках своего сына.

С.С. Зимницкий в стихах писал:
*Рассеялась тьма и светлую зарю
Блещет небосклон, весь залитый огнем:
Мы радостны, полны надеждой и мечтою,
Что лучшим временем и жизнью проживем!..
Вперед, друзья, вперед... туда, где звуки брани...
Победа храбрых ждет... С оружием в руках
В защиту прав своих все поголовно встанем
И смело в бой пойдем — пусть знает это враг».*

*Смойте скорее позорное бремя,
Что угнетает и мучает Русь,
Что породило проклятое время...
Воды... я с вами умчусь [23].*

С.С. Зимницкий писал: «Я лично с 1901 г. работал в направлении, которое мне дала школа моих учителей — С.С. Боткина и И.П. Павлова, но за время моего многолетнего профессорства (с 1906 г.) у меня не было не только благоприятной, но даже и возможной обстановки для плодотворной работы, и только со времени революции (1917) я получил клинику, где мог самостоятельно и без помехи заняться своими исследованиями» (1926) [24].

Через год после революции, уже в 1918 г. С.С. Зимницкий становится заведующим кафедрой клинической госпитальной терапии (рис. 5) (она помещалась в Шамовской больнице). До него этой кафедрой заведовал В.Ф. Орловский, который эмигрировал в Польшу. В 1919 г., победив во Всероссийском конкурсе, С.С. Зимницкий переизбирается заведующим кафедрой частной патологии и терапии. За него проголосовали крупнейшие ученые — Н.А. Чистович, А.В. Вишневский, В.Л. Боголюбов, Н.А. Миславский, А.В. Фаворский, М.А. Чалусов и др.

В 1920 г. профессор Р.А. Лурия вместе профессором С.С. Зимницким организуют Казанский клинический институт им. В.И. Ленина (институт для усовершенствования врачей) (ГИДУВ). С 1920 по 1924 гг. лекционный материал С.С. Зимницкого посвящен вопросам кардиологии и нефрологии (рис. 6). В 1923 г. в Казанском ГИДУВе основывает кафедру инфекционных болезней.

С.С. Зимницкий был избран заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней 26 ноября 1926 г. 10 профессоров высоко оценили его научные достижения: «Семен Семенович уже в течение 20 лет состоит профессором Казанского университета и за этот период времени сумел создать себе крупное научное имя и проявить себя талантливым педагогом и лектором, аудитория которого всегда была переполнена слушателями» [25].

М.К. Корбут пишет: [26] «...ежегодно клиника пропускает 200 человек студентов, причем в настоящее время каждый студент имеет возможность практически изучать перкуссию, аускультацию и прочие методы физического исследования больных в течение 4 недель, лабораторные же методы, кроме того, еще в течение 2 недель». «Научную деятельность клиники, без сомнения, можно назвать выдающейся».

Научное наследие С.С. Зимницкого

Он был одним из создателей функционального направления в терапии. Мировую славу принесли его исследования в нефрологии — знаменитая проба Зимницкого. Крупный вклад внес в гастроэнтерологию. Не менее значимы исследования в кардиологии, пульмонологии, иммунологии и в клинике инфекционных заболеваний (открыл Маньчжурский тиф).

С.С. Зимницкий касался и мировоззренческих вопросов, и педагогических проблем. Отметим, что С.С. Зимницкий являлся основоположником военно-полевой терапии.

Клиническое и педагогическое кредо С.С. Зимницкого таково: «Я всемерно старался не уходить от постели больного в область сложных исследований и стремился быть со своими слушателями возле него, достигая разрешения диагностических и терапевтических проблем с помощью простых, всякому доступных методов, беря за компас для наших медицинских исканий главным образом логику и опыт клинического мышления» [27].

Семен Семенович Зимницкий часто приводил древний афоризм: «Врач-философ равен богам» и побуждал врачей познать пациента, патогенез его заболевания, так как «без точного знания организма и болезней врач походит на слепца, вооруженного палкой и случайно попадающего то по болезни, то по больному».

С.С. Зимницкий так же образно писал о возможной будущей угрозе врачам, своеобразном «кибернетическом» перекосе: «Мы видим, что настанет



Рисунок 5. Профессор С.С. Зимницкий с врачами — слушателями Казанского ГИДУВ'а
Figure 5. Professor S.S. Zimnitskiy with doctors — students of Kazan Institute for Advanced Qualification of Doctors



Рисунок 6. Первая Советская больница (бывшая Казанская губернская земская больница). В ней С.С. Зимницкий основал кафедру пропедевтики внутренних болезней КУ
Figure 6. First Soviet Hospital (former Kazan gubernia Hospital). In it S.S. Zimnitskiy founded the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Kazan University

день, когда и стетоскоп, и ухо наше будут заменены различными аппаратами, и надо быть только грамотными — уметь читать, что пишут аппараты, чтобы понимать сущность явлений и их сокровенные особенности. Тогда индивидуальность перцепции сгладится, все упростится, но все же, я полагаю, у постели больного мы останемся с тем же инструментарием, как и теперь, и я не хотел бы отодвинуть на задний план свою индивидуальность и мыслить под указку непогрешимых инструментов. Тогда жизнь потеряет прелесть этого вечного стремления заглядывать за завесу таинственности и манящей неизвестности!» [27].

На страницах «Терапевтического архива» профессор М.П. Кончаловский писал: «Тонкая наблюдательность, умение быстро ориентироваться и часто по отдельному признаку подметить глубоко расстроенную функцию больного органа — вот черты, которые характеризуют этого современного, выдающегося клинициста. Недаром С.С. Зимницкий был одной из крупных фигур наших Всесоюзных съездов, которые отражают в себе все лучшее, что дает наша наука. Последний IX Всесоюзный съезд избрал единогласно С.С. своим председателем» [28].

Предоставим слово ученику С.С. Зимницкого — известному казанскому и российскому ученому, кардиологу, профессору Леопольду Матвеевичу Рахлину. Рукопись Л.М. Рахлина «Мои учителя».

«Семен Семенович был представителем Петербургской школы. Он блестяще знал литературу, отдавая предпочтение французской, в отличие от большинства того времени, более связанным с Германией. Характер у него был весьма строптивым, эмоциональным. Он находился в непрерывном конфликте с советами факультета и университета, считая необходимой их реорганизацию. Дело в том, что профессора, выслужившие свои 25 лет и перешедшие "на полный пенсион", оставляя кафедры, оставались пожизненно членами Советов. Как правило, они составляли наиболее консервативную, противящуюся новизне их часть. Не стеснясь в выражениях при своих выступлениях в Совете, Семен Семенович, не ограничиваясь этим, выступал со своим мнением в печати. Из руководителей терапевтической клиники он ладил только с Р.А. Лурия, благодаря дипломатичности последнего и умению его "обходить острые углы" со свойственным ему юмором.

С.С. Зимницкий читал лекции один раз в неделю и делал обход палаты. Он был очень демократичен, как-то сразу находил общий язык с больными — был ли это неграмотный крестьянин или интеллигент, сразу подходил к психологии больного. Это роднило его с Лурия. С.С. Зимницкий был, как можно назвать, "функционалистом". На лекциях он показывал целый фейерверк мелких и мельчайших клинических симптомов, не довольствовался топическим диагнозом поражения клапанов сердца, а находил ответ на вопрос о том, какое нарушение превалирует во внутрисердечной гемодинамике, что из этого следует для общей, что поэтому надо ждать в дальнейшем и что надо предпринять в терапии. Интересно, что именно этот "функционализм" привел его к "пробе Зимницкого", сохранившей его имя и поныне в неврологической клинике, несмотря на современное техническое вооружение. Докладывая ему, нельзя было заглядывать в историю болезни, все надо было продумать и знать. Но

иногда он брал эту историю, проглядывал обычно самую "скучную" часть и, если находил там стандарт, рвал ее и говорил: "Пиши с толком". Иногда на обходе вдруг он отворачивал простыню и хлопал ладонью по матрацу, нет ли пыли. Врач должен был отвечать за все.

Следя за литературой, С.С. не торопился использовать то, что там предлагалось. На лекциях он очень редко сообщал рентгеновские данные, а ЭКГ не упомянул ни разу. Он как бы в своей работе не нуждался в данных этих методов, ему было достаточно того, что он и так умел. Когда профессор П.Н. Николаев выпустил книжку "Мелькание и порхание предсердия /мерцание и трепетание/", С.С. Зимницкий со свойственным ему ехидством называл его не иначе, как "порхающий профессор". Но увидеть и научиться у Зимницкого пользоваться в клинике мелкой симптоматикой, начиная с осмотра больных и мелких внешних черточек, и представлять себе организм как сложную динамическую систему взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга функций, было очень полезно».

Болезнь и уход

Одновременное заведование тремя кафедрами в двух медицинских центрах — Казанском университете и Казанском клиническом институте, работа консультантом в Казанском военном госпитале, огромная лечебная и общественная работа приводят к прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). Течение ИБС осложняет то, что С.С. Зимницкий дважды переносит сыпной тиф с поражением аортальных клапанов. Научную ценность представляет описание самим С.С. Зимницким своих страданий в статье о грудной жабе (1925) [29].

«Я сам перенес два года тому назад нечто подобное. Вечером после плотного обеда с приятелями и веселой пирушки у меня сразу появилась сильная боль под лопаткой и в области сердца, сильная слабость и страх смерти. Сердце замирало, ощущались перебои экстрасистолического происхождения (...обычно перебои были через четное число).

Боли держались долго, целый месяц я был прикован к постели, ощущал сильную слабость, не мог есть, появились сильные отеки на ногах, временами были приступы удушья. Через 3 месяца я попросил уважаемого профессора А.Ф. Самойлова снять мне электрокардиограмму.

На электрокардиограмме временами ясно выступали желудочковые экстрасистолы (со стороны левого желудочка). Особенно был интересен зубец Т, он был резко увеличен как в длину, так и в высоту всякий раз после экстрасистолы, в остальное время он не отклонялся от нормы (рис. 7). Причину подобного изменения Т почтенный кардиолог объяснить не мог, так как он сам впервые видел это экстраординарное явление».

Очевидно, что во времена Зимницкого у Самойлова (20-е гг. XX в.) ответа на такой вопрос и не могло быть, так как еще не был известен процесс распространения возбуждения по самой толще миокарда, то есть не был известен собственно механизм образования зубца Т, характеризующий третью (конечную) фазу быстрой реполяризации (фаза 3) потенциала действия в миокарде желудочков.

Мы, В.Н. Ослопов и Ю.С. Мишанина, ответили на вопрос С.С. Зимницкого и изложили его в статьях [2–4]. Мы считаем, что полная компенсаторная пауза (точнее, тот дополнительный объем крови,

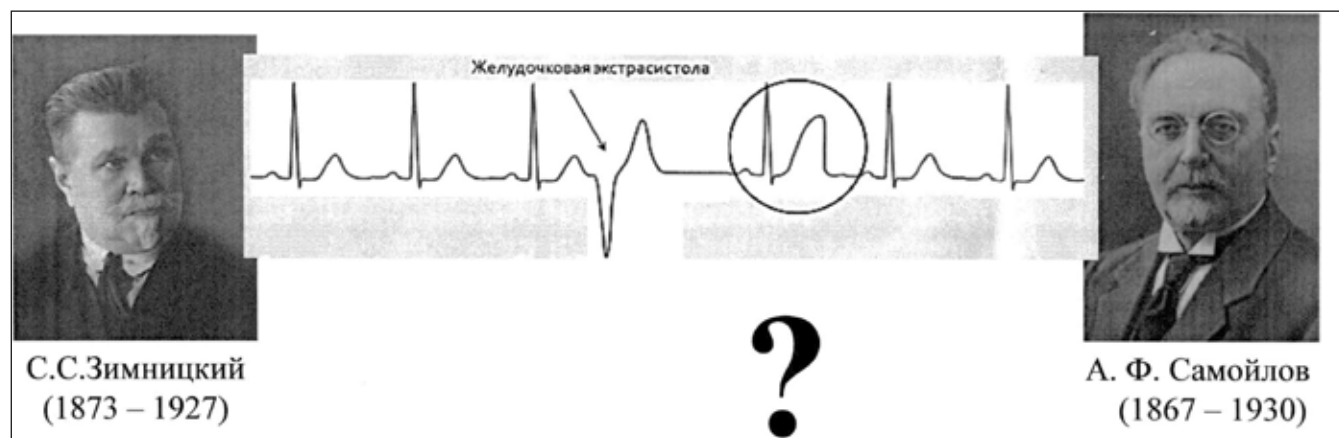


Рисунок 7. Реконструкция ЭКГ С.С. Зимницкого

Figure 7. Reconstruction of S.S. Zimnitskiy's electrocardiogram

поступивший в левый желудочек во время этой паузы), которая свойственна именно желудочковой экстрасистоле, и была тем триггером, той «последней каплей», которая через закон Лапласа реализовалась в субэндокардиальную ишемию миокарда и далее в гигантский положительный зубец Т на один удар сердца.

С.С. Зимницкий пишет далее: «Шли месяцы, это явление сгладилось, но оставались постоянные ангиозные боли при ходьбе, волнении и даже при покойном состоянии. Надо думать, что у меня произошла неполная закупорка какой-либо веточки левой коронарной артерии и получилась местная ишемия и недостаточное питание сердечной мышцы, от чего и создалась *claudicatio intermittens cordis* — припадок грудной жабы.

Имеющаяся у меня *inss. v. v. aortae et dilatatio aortae* как следствие и осложнение тяжелого повторно перенесенного мной сыпного тифа с рядом осложнений (пролежал в постели с 7.X.1919 г. по 28.V.1920 г. и ходил на костылях затем еще около ½ года) поддерживают и поныне эти припадки» [1925].

С.С. Зимницкий скончался 10 декабря 1927 г., в возрасте 54 лет, в полном расцвете своей творческой жизни. Профессионально и в то же время художественно последние дни жизни С.С. Зимницкого и его уход описывает Абубакир Гиреевич Терегулов [30]: «10 декабря 1927 г. в зимний, пасмурно-морозный день, едва начало темнеть, по Казани разнесся слух, что скоропостижно скончался профессор С.С. Зимницкий. За четыре дня до смерти он заболел гриппом. Накануне жаловался на сильную боль в левой половине шеи и тоску, ходил по комнате закутаным в шаль. В субботу продолжал испытывать боль, но, несмотря на это, собирался на охоту; на отговоры не ехать на охоту сказал, что будет чувствовать себя плохо, если останется дома.

Как обычно, пошел в клинику и читал лекцию, но окружающие заметили, что он впервые читал ее сидя. Вернулся в обычное время и в ожидании приезда товарища по охоте прилег и читал газету. По приходе спутника-охотника попросил его подождать, сам же пошел одеваться. Спустя каких-нибудь 5 минут в комнате, куда вышел Семен Семенович, что-то тяжелое рухнуло на пол. Вбежавшие застали профессора на полу без признаков жизни, в луже крови от ушиба губы и носа при падении.

На другой день при вскрытии было обнаружено: общий атеросклероз, выраженный атеросклероз

сосудов сердца и мозга, тромбоз левой коронарной артерии. Таким образом, надо полагать, что смерть произошла от инфаркта миокарда.

Мозг ученого был отправлен для исследования в Институт мозга Наркомздрава РСФСР».

Огромная траурная процессия сопровождала С.С. Зимницкого в последний путь на Арское кладбище (рис. 8).



Рисунок 8. Могила С.С. Зимницкого на Арском кладбище (Церковная аллея)

Figure 8. Tomb of S.S. Zimnitskiy in Arsky cemetery (Church alley)

Жизненный и творческий путь С.С. Зимницкого наиболее полно охарактеризовал профессор Р.А. Лурия. Он писал в журнале «Врачебное дело», в котором часто публиковался С.С. Зимницкий: «Семен Семенович — безусловно яркий, талантливый, одаренный и исключительно оригинальный ученый — перенес всю тяжесть непонятого в своей среде большого человека, испив до дна всю горькую чашу работника провинциального университета, которому при всех своих талантах и дарованиях всегда так трудно выйти на большую дорогу и приходится испытывать и преодолевать тысячи мелких препятствий и трений, совершенно незнакомых работникам крупных центров.

Но Семен Семенович, несмотря на эти препятствия, вышел все же на широкую дорогу признанного всей страной крупного клинициста-терапевта. И звезда его ярким светом будет гореть долго в русской клинике внутренних болезней и озарять в ней новые горизонты медицинской мысли» [16].

Профессор Ф. Кончаловский писал в Казанский университет (31 декабря 1927 г.): «Он имел школу учеников, его влияние на воспитание врачей было огромно, и поэтому не подлежит сомнению, что значение его перед наукой и народом были очень велики».

Профессор А.М. Предтеченский, один из ближайших учеников С.С. Зимницкого, такими проникновенными словами описал выдающиеся заслуги своего учителя перед русской медицинской наукой: «...Семен Семенович Зимницкий умер в полном расцвете своих творческих сил с жадной все новой работы и новой деятельности во славу русской медицинской науки; на пользу русской медицины, которую он так хорошо знал, ценил и любил» [31].

Ослопов В.Н.

<https://orcid.org/0000-000302901-0694>

Мишанина Ю.С.

<https://orcid.org/0000-0002-5659-8721>

Ослопова Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9752-8703>

Хазова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Ослопова Д.В.

<https://orcid.org/0000-0002-1361-5982>

Литература

1. Богоявленский В.Ф. Профессор Семен Семенович Зимницкий — врач, ученый, патриот. — Казань: Татарское книжное издательство, 1970. — 98 с.
2. Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. Монография Профессор Семен Семенович Зимницкий: монография. — Lambert, 2020. — 92 с.
3. Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. Письмо в редакцию // Казанский медицинский журнал. — 2022. — Т. 103, № 3. — С. 533–536.
4. Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. К вопросу С.С. Зимницкого о происхождении гигантского зубца Т после желудочковой экстрасистолии на электрокардиограмме // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, № 4. — С. 617–621.
5. Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. Феномен ЭКГ С.С. Зимницкого и его объяснение в наши дни // Вестник современной клинической медицины. — 2020. — Т. 13, вып. 6. — С. 102–103.
6. Ослопов В.Н., Хазова Е.В., Богоявленская О.В. и др. Профессор Семен Семенович Зимницкий — выдающийся русский терапевт, ученый, патриот // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16, № 9. — С. 11–28.
7. Богоявленский В.Ф., Ослопов В.Н., Богоявленская О.В. С.С. Зимницкий — основатель кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского медицинского университета. Научно-практический журнал для специалистов в области медицины // Дневник Казанской медицинской школы. — 2013. — Вып. 1. — С. 84–85.
8. Ослопов В.Н., Богоявленский В.Ф., Богоявленская О.В., Щербатов В.А. Профессор Семен Семенович Зимницкий (к 140-летию со дня рождения) // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7, № 1. — С. 65–68.
9. Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Богоявленская О.В. Кардиологическое наследие С.С. Зимницкого (к 140-летию со дня рождения С.С. Зимницкого) // Практическая медицина. — 2014. — № 6 (82). — С. 7–12.
10. Бомбина Л.К., Назарова М.Д., Ослопов В.Н., Абдулганиева Д.И. С.С. Зимницкий — яркий представитель казанской терапевтической школы (к 200-летию Казанского государственного медицинского университета) // Клиническая медицина. — 2015. — Т. 93, № 3. — С. 75–78.
11. Якобсон Л. Памяти Семена Семеновича Зимницкого // Московский медицинский журнал. — 1927. — № 12. — С. 140–141.
12. Якобсон Л. Памяти Семена Семеновича Зимницкого // Газета журнала «Клиническая медицина». — 1928. — № 1. — С. 5–7.
13. Зимницкий С.С. Отделительная работа желудочных желез при задержке желчи в организме. Клиническое и экспериментальное исследование: дис... докт. — СПб., 1901. — 176 с.
14. Зимницкий С.С. Заболевания легочной паренхимы и плевры (черты по частной патологии и терапии). — Казань, Татгосиздат, 1922. — 160 с.
15. Зимницкий С.С. Маньчжурский тиф, его клиническая картина и возбудитель (совместно с проф. С.С. Боткиным). — М., 1910. — 31 с.
16. Лурия Р.А. С.С. Зимницкий // Врачебное дело. — 1928. — № 2. — С. 99–100.
17. Зимницкий С.С. Наша методика получения панкреатического отделения у человека. Труды X съезда терапев. СССР (1928). — Л., изд. «Практич. медицина», 1929. — С. 228–234.
18. Лурия Р.А. Профессор С.С. Зимницкий как ученый // Казанский медицинский журнал. — 1928. — № 3. — С. 285–295.
19. Зимницкий С.С. Основы бактерио-биологического распознавания туберкулеза (легких). Курс, читанный студентам-медикам. — Казань, изд. КГУ, 1913. — 176 с.
20. Зимницкий С.С. Факультетское и его ipso университетское зло // Врачебная газета. — 1915. — № 22(10). — С. 182–185.
21. Зимницкий С.С. Факультетское зло и §61 и 110 проекта нового университетского устава // Врачебная газета. — 1915. — № 40. — С. 761–763.
22. Зимницкий С.С. Так называемый профессорский абсентеизм // Врачебная газета. — 1915. — № 45. — С. 843–846.
23. Личный архив и воспоминания о проф. С.С. Зимницком заслуженного деятеля науки РСФСР и ТАССР проф. А.Г. Тергулова. Фонд 1, папка № 1 — письма проф. С.С. Зимницкому и его рукописи. Папка № 2 — стихотворения и сатира «В храме науки» проф. С.С. Зимницкого. Папка № 3 — личные воспоминания о С.С. Зимницком проф. А.Г. Тергулова.
24. Зимницкий С.С. О расстройствах секреторной деятельности желудочных желез с точки зрения функциональной диагностики. — М., Изд. Мосздравотдела, 1926. — 134 с.
25. Центральный государственный архив Татарской АССР. Фонд 1337, опись 26, дела №№ 8, 10, 16, 19, 25, 35, 43, 44.
26. Корбут М.К. Наука в Казанском университете за последние двадцатилетие. — Казань, 1930. — С. 356–357.
27. Зимницкий С.С. Лекции по сердечным болезням, читанные врачам в Казанском клиническом институте в 1921–1922 гг. — Казань, Татиздат, 1923. — 184 с.
28. Кончаловский М. Семен Семенович Зимницкий // Терапевтический архив. — 1928. — № 6, 2. — С. 3–4.
29. Зимницкий С.С. Грудная жаба, сифилис — их взаимоотношение и лечение // Врачебное обозрение. — 1925. — № 5, 4. — С. 162–169.
30. Тергулов, А.Г. К характеристике творческого облика профессора С.С. Зимницкого // Казанский медицинский журнал. — 1958. — № 2. — С. 5–10.
31. Предтеченский А.М. Из воспоминаний о профессоре С.С. Зимницком // Казанский медицинский журнал. — 1928. — № 3. — С. 279–284.

УДК 616.132.2-002

Е.Н. ИВАНЦОВ, Н.Р. ХАСАНОВ, М.А. МАКАРОВ

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Роль генетических факторов в атеросклеротическом поражении коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом

Контактная информация:

Иванцов Евгений Николаевич — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-958-620-44-86, **e-mail:** evgeniy.ivancov@kazangmu.ru

Сахарный диабет широко распространен в развитых странах и играет важную роль в патогенезе атеросклероза коронарных артерий, приводящего к ишемической болезни сердца. Выделяют множество маркеров генетического полиморфизма, определяющих предрасположенность к сахарному диабету второго типа, а их список растет.

Целью исследования было изучить влияние генетических факторов, отличающих пациентов с острым коронарным синдромом с сахарным диабетом и без сахарного диабета, на выраженность поражения коронарных артерий среди полиморфных вариантов rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12.

Материал и методы. В исследование были включены 238 пациентов, госпитализированных в отделения кардиологии ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани с острым коронарным синдромом (средний возраст составил $62,6 \pm 11,1$ года), среди которых 158 (66,4%) мужчин и 80 (33,6%) женщин. У 44 (18,5%) пациентов с сахарным диабетом в среднем на 12 баллов было большее значение по шкале Gensini, характеризующее более выраженное поражение коронарных артерий, отличающихся также большей частотой генотипа AA rs699947 гена VEGF (ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,415–5,711) и генотипа CT rs3825807 гена ADAMTS7 (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,207–4,622). Однако анализ среди пациентов с острым коронарным синдромом ассоциированных с сахарным диабетом полиморфных вариантов rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 в модели линейной регрессии не выявил их существенного влияния на выраженность поражения коронарных артерий при оценке по шкале Gensini.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, острый коронарный синдром, rs699947 гена VEGF, rs3825807 гена ADAMTS7.

(Для цитирования: Иванцов Е.Н., Хасанов Н.Р., Макаров М.А. Роль генетических факторов в атеросклеротическом поражении коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 79–84)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-79-84

E.N. IVANTSOV, N.R. KHASANOV, M.A. MAKAROV

Kazan State Medical University, Kazan

Role of genetic factors in atherosclerosis lesions of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus

Contact details:

Ivantsov E.N. — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitskiy**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-958-620-44-86, **e-mail:** evgeniy.ivancov@kazangmu.ru

Diabetes mellitus is widespread in developed countries and plays an important role in the pathogenesis of coronary artery atherosclerosis leading to coronary heart disease. There are many markers of genetic polymorphism that determine the predisposition to type 2 diabetes mellitus, and their list is growing.

The purpose of the study was to research the effect of genetic factors characteristic for patients with acute coronary syndrome with and without diabetes mellitus on the severity of coronary artery disease among polymorphic variants of the rs699947 VEGF-A gene, rs9349379 of the PHACTR1 gene, rs3825807 of the ADAMTS7 gene, rs2891168 of the CDKN2B gene, rs3184504 of the gene SH2B3, and rs1746048 of the CXCL12 gene.

Material and methods. The study included 238 patients hospitalized in the Cardiology Department of Municipal Clinical Hospital No. 7 of Kazan with acute coronary syndrome (mean age was 62.6 ± 11.1 years), including 158 (66.4%) men and 80 (33.6%) women. In 44 (18.5%) patients with diabetes mellitus, on average, the Gensini scale value was 12 points higher, which characterizes a more severe coronary artery disease; they also had a higher frequency of occurrence of the AA rs699947 genotype of the VEGF gene (OR 2.8; 95% CI: 1.415–5.711) and CT genotype rs3825807 of the ADAMTS7 gene (OR 2.5; 95% CI: 1.207–4.622). However, the analysis of polymorphic variants rs699947 of the VEGF gene and rs3825807 of the ADAMTS7 gene in patients with acute coronary syndrome associated with diabetes mellitus in a linear regression model did not reveal their significant effect on the severity of coronary artery lesions assessed by the Gensini scale.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis, acute coronary syndrome, rs699947 of the VEGF gene, rs3825807 of the ADAMTS7 gene.

(For citation: Ivantsov E.N., Khasanov N.R., Makarov M.A. Role of genetic factors in atherosclerosis lesions of coronary arteries in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 79–84)

Сахарный диабет 2 (СД2) типа широко распространен в развитых странах, достигая 462 млн заболевших в мире и 4,4 млн пациентов в Российской Федерации [1, 2]. СД2 ассоциирован с ишемической болезнью сердца (ИБС), сосудистыми осложнениями, инвалидизацией, существенным повышением смертности среди лиц среднего и пожилого возраста [1, 2]. В патогенезе ИБС одну из основных ролей играет атеросклероз коронарных артерий (КА), который у пациентов с СД2 часто более выражен, чем у пациентов без него. Среди пациентов с СД2 по патоморфологическим и ангиографическим данным, в сравнении с пациентами без диабета, более часто встречаются трехсосудистое, диффузное многосегментарное, а также дистальное атеросклеротическое поражение КА с более выраженной кальцификацией сосудов и менее развитым коллатеральным кровотоком [3]. Известно о факторах сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с развитием атеросклероза КА, таких как повышение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, низкое содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые при должном контроле уровня глюкозы плазмы крови не различаются у пациентов с сахарным диабетом и без него [4]. Однако сахарный диабет 2 типа характерен длительным латентным течением, когда пациент не знает о наличии у него заболевания и живет с повышенным уровнем глюкозы крови, сопряженным с дислипидемией и более выраженным развитием атеросклеротического поражения КА [1]. Существуют ряд маркеров генетического полиморфизма, определяющих предрасположенность к СД 2 типа [5], и список этот регулярно обновляется.

Полиморфные варианты rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12 ассоциированы с ИБС в европейской популяции по данным Genome-wide association studies (GWAS), но их роль в формировании атеросклеротического поражения КА у пациентов с сахарным диабетом не изучалась.

Цель исследования — изучить влияние генетических факторов, отличающих пациентов с острым коронарным синдромом с сахарным диабетом и без сахарного диабета, на выраженность поражения

коронарных артерий среди полиморфных вариантов rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12.

Материал и методы

В исследование включены 238 пациентов, госпитализированных в отделения кардиологии ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани с острым коронарным синдромом (ОКС) (средний возраст составил $62,6 \pm 11,1$ года), среди которых 158 (66,4%) мужчин и 80 (33,6%) женщин, которым была проведена коронарная ангиография (КАГ) и выявлено сужение по крайней мере одного сосуда на $\geq 70\%$. КАГ проводилась по показаниям всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ), пациентам при ОКС без подъема сегмента STЭКГ при определении их в группу не низкого риска, согласно действующим рекомендациям [6]. У 139 (58,8%) пациентов был инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, у 73 (30,2%) пациентов был инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ и у 26 (10,9%) пациентов исходом ОКС была нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда верифицировался на основании критериев четвертого универсального определения инфаркта миокарда [7]. Пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили пациенты без СД2 ($n = 194$, 81,5%), в 2 группу были включены пациенты с СД2 ($n = 44$, 18,5%). Выраженность поражения коронарных артерий оценивалась с применением шкалы Gensini. Генотипирование для определения полиморфных вариантов rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12 проводилось методом полимеразной цепной реакции. Характеристика исследуемых групп по клиническим, антропометрическим и лабораторным данным представлена в табл. 1.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе наблюдений менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе наблюдений более 50). При нормальном распре-

Таблица 1. Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом в группах исследования
Table 1. Characteristic of patients with acute coronary syndrome in study groups

Категории	Пациенты с ОКС		p
	1 группа Пациенты без СД2 (n = 194)	2 группа Пациенты с СД2 (n = 44)	
Мужской пол	141 (72,7%)	17 (38,6%)	< 0,001
Возраст, лет	61 (55–68)	64 (60–76)	0,002
Индекс Кетле, кг/м ²	27 (25–31)	30 (27–33)	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	51 (26,3%)	18 (40,9%)	0,054
Курение	98 (50,5%)	10 (22,7%)	< 0,001
Уровень глюкозы венозной крови, ммоль/л	7,5 (6,1–9,2)	12,6 (9,2–17,5)	< 0,001
Гиперлипидемия	38 (19,6%)	17 (38,6%)	0,007
Уровень ОХ плазмы крови, ммоль/л	5,9 ± 1,4 (5,6–6,1)	6,1 ± 1,8 (5,5–6,6)	0,429
Уровень ЛПНП плазмы крови, ммоль/л	3,5 (2,7–4,1)	3,6 (2,8–4,4)	0,286
Уровень ЛПВП плазмы крови, ммоль/л	1,3 (1,0–1,6)	1,3 (1,0–1,5)	0,895
Уровень триглицеридов плазмы крови, ммоль/л	1,3 (1,0–2,2)	1,6 (1,0 – 2,4)	0,290
Уровень креатинина плазмы крови, ммоль/л	91 (82–105)	83 (75–96)	0,028
РСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²	2,2 ± 17,0 (69,8–74,7)	69,0 ± 17,3 (63,4–74,6)	0,286
Сумма баллов по шкале Gensini	30 (16–50)	42 (23–64)	0,025

лении, данные описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений с указанием границ 95% доверительного интервала по форме $M \pm SD$ (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей в виде $Me (Q1-Q3)$. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, сравнение выполнялось

с помощью U-критерия Манна — Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При выявлении значимых различий многопольного сравнения, процентные доли сопоставлялись методом анализа четырехпольных таблиц сопряженности при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.



Таблица 2. Частота генотипов rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12 у пациентов с острым коронарным синдромом с сахарным диабетом и без сахарного диабета
Table 2. Frequency of genotypes rs699947 of gene VEGF-A, rs9349379 of gene PHACTR1, rs3825807 of gene ADAMTS7, rs2891168 of gene CDKN2B, rs3184504 of gene SH2B3, rs1746048 of gene CXCL12 in patients with acute coronary syndrome with and without diabetes mellitus

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты с ОКС (n=238)		p
		Группа 1 (n = 194) %	Группа 2 (n = 44)%	
VEGF rs699947	AC + CC	130 (67,0)	33 (75,0)	0,303
	CC	64 (33,0)	11 (25,0)	
	AA + CC	102 (52,6)	29 (65,9)	0,108
	AC	92 (47,4)	15 (34,1)	
	CC + AC	156 (80,4)	26 (59,1)	0,003
	AA	38 (19,6)	18 (40,9)	
ADAMTS7 rs3825807	TT + CT	169 (87,1)	42 (95,5)	0,115
	CC	25 (12,9)	2 (4,5)	
	CC + TT	116 (59,8)	17 (38,6)	0,011
	CT	78 (40,2)	27 (61,4)	
	CC + CT	103 (53,1)	29 (65,9)	0,123
	TT	91 (46,9)	15 (34,1)	
PHACTR1 rs9349379	TT + CT	151 (77,8)	38 (86,4)	0,207
	CC	43 (22,2)	6 (13,6)	
	CC + TT	95 (49,0)	17 (38,6)	0,215
	CT	99 (51,0)	27 (61,4)	
	CC + CT	142 (73,2)	33 (75,0)	0,807
	TT	52 (26,8)	11 (25,0)	
CDKN2B rs2891168	TT + CT	143 (73,7)	34 (77,3)	0,625
	CC	51 (26,3)	10 (22,7)	
	CC + TT	100 (51,5)	22 (50,0)	0,853
	CT	94 (48,5)	22 (50,0)	
	CC + CT	145 (74,7)	32 (72,7)	0,782
	TT	49 (25,3)	12 (27,3)	
CXCL12 rs1746048	TT + CT	70 (36,1)	13 (29,5)	0,411
	CC	124 (63,9)	31 (70,5)	
	CC + TT	135 (69,6)	32 (72,7)	0,681
	CT	59 (30,4)	12 (27,3)	
	CC + CT	183 (94,3)	43 (97,7)	0,701
	TT	11 (5,7)	1 (2,3)	
SH2B3 rs3184504	TT + CT	143 (73,7)	33 (75,0)	0,860
	CC	51 (26,3)	11 (25,0)	
	CC + TT	96 (49,5)	19 (43,2)	0,450
	CT	98 (50,5)	25 (56,8)	
	CC + CT	149 (76,8)	36 (81,8)	0,470
	TT	45 (23,2)	8 (18,2)	

Результаты

Среди пациентов 2 группы, в отличие от пациентов 1 группы, было достоверно больше женщин (61,4% против 27,3%, $p < 0,001$), меньше курильщиков (22,7% против 50,5%, $p < 0,001$), чаще наблюдалась гиперлипидемия (38,6% против 19,6%, $p = 0,007$), что в целом соответствует литературным данным [10]. У пациентов с СД2 был выше на 3 кг/м² индекс массы тела, а также на 12 баллов больше значение по шкале Gensini, характеризующее более выраженное поражение КА среди больных СД2 ($p < 0,05$).

У пациентов с ОКС были определены генотипы rs699947 гена VEGF-A, rs9349379 гена PHACTR1, rs3825807 гена ADAMTS7, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12 и изучена частота их встречаемости у пациентов с СД2 и без него. Данные представлены в табл. 2. Пациенты с СД2 отличаются большей в 2,8 раза частотой встречаемости генотипа AA rs699947 гена VEGF (95% ДИ: 1,415–5,711). Для rs3825807 гена ADAMTS7 характерна большая в 2,4 раза частота

встречаемости СТ генотипа среди пациентов с ОКС при наличии у них сахарного диабета, в отличие от пациентов без него (95% ДИ: 1,207–4,622). Частота встречаемости различных генотипов rs9349379 гена PHACTR1, rs2891168 гена CDKN2B, rs3184504 гена SH2B3, rs1746048 гена CXCL12 у пациентов с острым коронарным синдромом с сахарным диабетом и без сахарного диабета значимо не различалась.

На следующем этапе изучалось влияние генетических факторов rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7, частота генотипов которых значимо различалась у пациентов с ОКС при наличии и отсутствии у них СД2, на выраженность поражения КА, оцененной по шкале Gensini методом линейной регрессии. Методом пошагового включения факторов в модель линейной регрессии, а именно носительства определенных генотипов rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 в закодированном виде, присваивали единицу носителям анализируемого генотипа. Данные анализа линейной регрессии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Анализ влияния носительства различных генотипов rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 на выраженность поражения коронарных артерий по шкале Gensini
Table 3. Analysis of the impact of carrying various genotypes rs699947 of VEGF gene and rs3825807 of ADAMTS7 gene on the severity of coronary arteries lesion by Gensini scale

	В	Стд. ошибка	t	p
Константа	27,838	1,412	19,716	< 0,001
VEGFrs699947 (CC = 1)	11,960	2,691	4,445	< 0,001
VEGFrs699947 (AC = 1)	7,690	2,381	3,229	0,001
VEGFrs699947 (AA = 1)	8,188	3,003	2,727	0,007

Среди значимых факторов выделены генотипы CC, AC и AA rs699947 гена VEGF, а носительство изучавшихся генотипов гена ADAMTS7 значимо не влияло на сумму баллов по шкале Gensini. Константа с коэффициентом В, равным 27,8 баллам по шкале Gensini, определяет ожидаемую выраженность поражения коронарных артерий у пациентов с ОКС без учета носительства определенного генотипа rs699947 гена VEGF. В свою очередь, носительство определенного генотипа гена VEGF уточняет прогнозируемую сумму баллов в соответствии с вычисленным коэффициентом В. Зависимость выраженности поражения КА, оценивающейся по сумме баллов по шкале Gensini у пациентов с ОКС, от носительства различных генотипов rs699947 гена VEGF представлена формулой 1.

$$Y_{\text{Gensini}} = 27,838 + 11,960X_{\text{CC}} + 7,690X_{\text{AC}} + 8,188X_{\text{AA}}$$

В представленной формуле Y_{Gensini} — это предполагаемая расчетная сумма баллов по шкале Gensini, 27,838 — константа, 11,960 X_{CC} , 7,690 X_{AC} , 8,188 X_{AA} — это обозначение коэффициентов, на который необходимо умножить единицу при носительстве паци-

ентом генотипа CC, AC или AA rs699947 гена VEGF соответственно.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,069$, что соответствует отсутствию связи по шкале Чеддока. Модель не была статистически значимой ($p = 0,575$) и объясняет 0,5% наблюдаемой дисперсии суммы баллов по шкале Gensini.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют об ассоциации полиморфных маркеров rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 с сахарным диабетом у пациентов с острым коронарным синдромом. Однако, несмотря на ассоциацию СД2 с более выраженным поражением КА как по данным литературы [1–3, 6], так и в исследуемой группе пациентов представленного исследования (табл. 1), значительного влияния на выраженность поражения КА носительство разных генотипов rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 не оказывает.

Выводы

1. У пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом генотип AA rs699947 гена VEGF встречается чаще в 2,8 раза (ОШ 2,8; 95% ДИ:

1,415–5,711), а генотип CT rs3825807 гена ADAMTS7 в 2,4 раза чаще (ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,207–4,622), чем у пациентов без сахарного диабета.

2. Ассоциированные с сахарным диабетом у пациентов с острым коронарным синдромом полиморфные варианты rs699947 гена VEGF и rs3825807 гена ADAMTS7 не оказывают значимого влияния на выраженность поражения коронарных артерий при оценке по шкале Gensini.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24, № 3. — С. 204–221.

2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaab J. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of

Disease and Forecasted Trends // J Epidemiol Glob Health. — 2020. — Vol. 10 (1). — P. 107–111.

3. Bettamer Z., Elkadiki A.H., Alsaieiti K.D. Coronary angiographic characteristics of type 2 DM compared with nondiabetic patients in Benghazi-Libya. A cross-sectional study // Libyan J Med Sci. — 2021. — Vol. 5 (3). — P. 125–127.

4. Reddy D.B., Kumar C., Mudgal S. Fasting Lipid Profile in Type 2 Diabetes — Necessity or Redundancy. // J Assoc Physicians India. — 2022. — Vol. 70 (4). — P. 11–12.

5. Ширинкина А.С., Максимов А.Ю. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. — 2020. — № 2. — С. 66–74.

6. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 4. — С. 149–202.

7. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe S.A. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) // Российский кардиологический журнал. — 2019. — № 3. — С. 107–138.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

В БЕЛАРУСИ ГОТОВЯТ «ОТЕЧЕСТВЕННУЮ ВАКЦИНУ» ОТ COVID В ТАБЛЕТКАХ



В Беларуси готовятся к выпуску «отечественной вакцины» против коронавируса.

Об этом сообщает «Хартыя97» со ссылкой на слова руководителя Академии наук республики Владимира Гусакова, которые он озвучил в эфире пропагандистского канала «Беларусь 1».

По его словам, разработка препарата в таблетках завершится, по планам, в конце нынешнего года.

Ожидается, что в производство он поступит в 2023 г. Гусаков подчеркнул, что сделаны уже первые серии прототипа, проведены доклинические испытания. Он назвал препарат «сенсационной разработкой».

Источник: MIGnews.com

УДК 616-055:616.1

Е.В. ХАЗОВА, О.В. БУЛАШОВА

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности?

Контактная информация:**Хазова Елена Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

Увеличение продолжительности жизни населения России сопровождается тенденцией старения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Уделяется внимание гендерным различиям по вкладу отдельных характеристик в формирование клинического фенотипа сердечной недостаточности.

Цель исследования — определить особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом пола и возраста.

Материал и методы. Обследовано 517 пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца обоего пола. Производилось сравнение клинических параметров пациентов с ХСН разных возрастных периодов, лиц мужского и женского пола.

Результаты. До достижения 60 лет ХСН преимущественно наблюдалась у мужчин, в группе старше 75 лет — у женщин ($p < 0,001$). С увеличением возраста уменьшалась доля никотин зависимых пациентов, снижалась величина метаболического индекса и толерантность к физической нагрузке. У пациентов с ХСН старшего возраста снижались гемоглобин и триглицериды (ТГ) крови. Выявлена обратная корреляция возраста и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечного диастолического размера ЛЖ.

Среди мужчин чаще прослеживались табакокурение ($p = 0,001$), хроническая обструктивная болезнь легких ($p = 0,001$). У женщин ХСН сочеталась с сахарным диабетом ($p < 0,001$) и хронической болезнью почек ($p = 0,001$). Пациентки отличались по содержанию в крови общего холестерина, ТГ и холестерина крови, не относящегося к высокой фракции ($p = 0,001$, $p = 0,023$, $p = 0,009$). У мужчин были больше креатинин ($p = 0,001$) и мочевая кислота крови ($p = 0,014$).

Выводы. Исследование определило сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ у 61,5% мужчин и 74,6% женщин ($p = 0,001$); ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ — у 15,9 и 18,3% ($p = 0,48$); ХСН со сниженной ФВ ЛЖ — у 20,2 и 9,5% ($p = 0,0008$) соответственно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, возраст, гендерные различия.

(Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В. Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности? Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 85–95)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-85-95

E.V. KHAZOVA, O.V. BULASHOVA

Kazan State Medical University, Kazan

Do age and gender influence the phenotype of chronic heart failure?

Contact details:**Emelin A.L.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and SES**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-313-97-10, **e-mail:** hazova_elena@mail.ru

The increase in life expectancy of the Russian population is accompanied by a tendency of aging of patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF). Attention is paid to gender differences in the contributions of individual characteristics to the formation of the heart failure clinical phenotype.

The purpose to determine the features of the clinical picture of chronic heart failure in patients with coronary heart disease, taking into account gender and age.

Material and methods. 517 patients with CHF and coronary heart disease of both genders were examined. A comparison was made of clinical, laboratory, and instrumental parameters of patients with CHF of different age periods, males and females.

Results. Until the age of 60, CHF was predominantly observed in men, in the group older than 75 years in women ($p < 0.001$). With increasing age, the proportion of nicotine dependent patients decreased, as well as the value of the metabolic index and exercise tolerance. In older patients with CHF, the levels of hemoglobin and triglycerides (TG) in blood decreased. The inverse correlation was found between age and left ventricular ejection fraction (LVEF) and LV end-diastolic size.

Among men, tobacco smoking ($p = 0.001$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.001$) were found more often. In women, CHF was combined with diabetes mellitus ($p < 0.001$) and chronic kidney disease ($p = 0.001$). Female patients differed in levels of general cholesterol, triglyceride and non-high fraction blood cholesterol ($p = 0.001$, $p = 0.023$, $p = 0.009$). Men had more creatinine ($p = 0.001$) and blood uric acid ($p = 0.014$).

Conclusions. The study identified heart failure with preserved LVEF in 61.5% of men and 74.6% of women; CHF with moderately reduced LVEF — in 15.9% and 18.3%, and CHF with reduced LVEF — in 20.2% and 9.5% ($p = 0.003$), respectively.

Key words: chronic heart failure, age, gender differences.

(For citation: Khazova E.V., Bulashova O.V. Do age and gender influence the phenotype of chronic heart failure? Practical medicine. 2022. T. 20, № 7, С. 85–95)

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, РЛП — размер левого предсердия, РПЖ — размер правого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД в ЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНу/сФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ОТС — относительная толщина стенки, ТГ — триглицериды, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС не-ЛВП — липопротеины, не относящиеся к фракции высокой плотности, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКС — эхокардиоскопия, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России неуклонно возрастает и имеет тесную ассоциацию с демографическими изменениями, в том числе постарением населения. Прогрессивно увеличивается не только заболеваемость, но и число случаев тяжелой сердечной недостаточности. Поляков Д.С. и соавт. показали, что за 20 лет наблюдения за репрезентативной выборкой Европейской части России число пациентов с ХСН любого функционального класса (ФК) увеличилось с 6,1 до 8,2% [1]. По данным многочисленных исследований встречаемость ХСН нарастает с возрастом: за несколько десятилетий средний возраст пациента увеличился с 64,0 (11,9) лет до 69,9 (12,2) лет. В РФ 65,5% случаев ХСН диагностируется в интервале 60–79 лет [2]. Следует отметить, что диагностика и лечение сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте представляет определенные трудности в связи со многими коморбидными состояниями, часто с нарушениями не только

кардиоваскулярной, но и других жизненно важных функций, структурными изменениями органов и тканей в результате естественного старения [3]. Сердечная недостаточность признается независимым неблагоприятным в отношении выживаемости прогностическим фактором [4, 5]. Установлено, что смертность при ХСН с увеличением возраста также возрастает: для 60 лет — 7,4% за год, для 80 лет — 19,5% [6, 7].

Не менее значимым в оценке фенотипа, течения и прогноза ХСН является гендерная принадлежность. Риск сердечной недостаточности в течение жизни не отличается у мужчин и женщин и оценивается в 21% для мужчин и 20% для женщин в возрасте 40 лет по данным Framingham Heart Study и 33% для мужчин и 29% для женщин в возрасте 55 лет по данным Rotterdam Study [8, 9]. Lam C.S.P. и соавт. (2019) подчеркивают пробелы в знаниях о специфических для каждого пола особенностях сердечной недостаточности, объясняя это малым количеством женщин, участвовавших в клинических исследованиях [10]. Согласно Neo S. и соавт. (2019), у женщин обычно больше симптомов, а у мужчин больше признаков ХСН [11]. В различных возрастных группах прослеживаются отличия в соотношении мужчины / женщины после 40 лет 2:1, старше 65 лет — 3:1, что связывают с меньшей продолжительностью жизни мужчин [12–14].

Цель исследования — установить особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом пола и возраста.

Материал и методы

Объектом исследования были 517 пациентов с ХСН стабильного течения на фоне ИБС (без ухудшения симптомов / признаков в течение 3 месяцев) в возрасте от 35 до 88 лет (средний возраст 66,4 (10,4) лет). Комплексное обследование и лечение проводилось на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого в отделениях ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты перед началом исследования добровольно подписывали форму информированного согласия. Сердечная недостаточность верифицировалась согласно Российским рекомендациями по сердечной недостаточности 2018 г. [2]. В комплекс исследований вошли: тестирование по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), электрокардиография, эхокардиоскопия (ЭхоКС) с оценкой основных параметров систолической и

диастолической функций миокарда. Определялась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле Devereux R.V. $\text{ММЛЖ} = 0,8 * ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6$. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) диагностировали при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, с умеренно сниженной (СН_у/сФВ) — $40\text{--}49\%$ и с низкой (СНнФВ) — $< 40\%$. Определение липидного спектра крови с расчетом уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в ммоль/л по формуле Фридвальда, холестерина, не содержащего липопротеины высокой плотности (ХС-нЛВП), ХС-ЛВП (ммоль/л), метаболического индекса по формуле по Ройтберга, ТГ (ммоль/л) $\times$ глюкоза крови натощак (ммоль/л) / ХС-ЛВП₂ (ммоль/л) [15]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по СКД-ЕРІ, хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали в соответствие с национальными рекомендациями 2012 г. [16]. Обструктивные нарушения дыхания диагностировались при ОФВ₁ $< 80\%$, ОФВ₁/ФЖЕЛ $< 70\%$ согласно Федеральным клиническим рекомендациям [17].

Статистический анализ производился с помощью программы Jamovi, version 2.3.16, 2022 г. Описательная часть в зависимости от вида распределения в виде среднего значения М и стандартного отклонения SD либо медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (25-75%). Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся U-критерий Манна — Уитни, между тремя группами — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При отклонении от нулевой гипотезы в качестве post hoc теста использовался HSD-критерий Тьюки. Качественные показатели оценивались по критерию χ^2 и точного критерия Фишера. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Мужчины с ХСН составили 52,4% ($n = 271$), возраст — 64,3 (9,76) года, женщины — 47,6% ($n = 246$), возраст — 68,8 (10,5) лет. Распределение лиц по возрастным периодам показало различия: в группе моложе 60 лет больше мужчин, чем женщин (36,9 и 20,7%). Возраст в интервале 60–75 лет не выявил гендерных различий (49,1 и 52%), в группе старше 75 лет было больше женщин, чем мужчин (14 и 27,2% соответственно), ($\chi^2 = 25,2$, $p < 0,001$), табл. 1.

В группе моложе 60 лет чаще, чем в группе старше 75 лет наблюдалось табакокурение ($p = 0,003$), отмечалась лучшая переносимость физической нагрузки ($p = 0,001$), меньше симптомов ХСН ($p = 0,001$). Возраст 60–75 лет характеризовался большим индексом массы тела (ИМТ) ($p = 0,001$) и частотой сердечных сокращений (ЧСС), ($p = 0,02$). У каждого четвертого пациента старше 75 лет ХСН сочеталась с ХОБЛ или ХБП, каждый третий имел сахарный диабет (СД), ($\chi^2 = 7,81$, $p = 0,016$) и фибрилляцию предсердий (ФП), ($\chi^2 = 8,75$, $p = 0,014$), каждый второй — указание на инфаркт миокарда (ИМ), ($\chi^2 = 7,54$, $p = 0,028$). В группе старше 75 лет чаще прослеживались III–IV ФК ХСН ($\chi^2 = 20,9$, $p = 0,001$). С увеличением возраста уменьшалась доля курящих пациентов ($\chi^2 = 10,9$, $p = 0,004$), пациентов с сопутствующей ХОБЛ ($\chi^2 = 8,01$, $p = 0,018$), снижалась величина метаболического индекса ($r = -0,152$, $p = 0,022$), уменьшалось расстояние, пройденное за 6 мин. ИМТ и ШОКС прямо коррелировали с возрастом ($r = 0,231$, $p = 0,001$ и $r = 0,162$, $p = 0,001$), табл. 2.

Согласно результатам ШОКС пациенты старческого возраста чаще, чем пациенты с ХСН моло-

же 60 лет, отмечали жалобы на перебои в работе сердца ($\chi^2 = 8,8$, $p = 0,012$), ортопноэ ($\chi^2 = 13,24$, $p = 0,001$), хрипы в легких ($\chi^2 = 20,9$, $p = 0,001$).

По мере увеличения возраста наблюдалось снижение уровня гемоглобина ($r = -0,265$, $p = 0,001$), ТГ ($r = -0,129$, $p = 0,004$), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ($r = -0,244$, $p = 0,001$), альбумина ($r = -0,263$, $p = 0,001$) и коэффициента альбумин / глобулин ($r = -0,190$, $p = 0,002$), а также повышение $\alpha 2$ -глобулина ($r = 0,179$, $p = 0,004$) крови (табл. 3).

По данным ЭхоКС с увеличением возраста наблюдается снижение величины ФВЛЖ ($r = -0,123$, $p = 0,006$, КДР ЛЖ ($r = -0,129$, $p = 0,004$), увеличение относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ ($r = 0,189$, $p = 0,001$), ТМЖП ($r = 0,112$, $p = 0,013$), ТЗСЛЖ ($r = 0,104$, $p = 0,022$), а также повышение систолического давления в легочной артерии ($r = 0,251$, $p = 0,001$), табл. 4.

Сравнение пациентов мужского и женского пола не выявило различий по функциональному классу ХСН и по результатам теста 6-минутной ходьбы. Частыми клиническими проявлениями ХСН были одышка (95%), сердцебиение (83%) и периферические отеки (76%). Женщины чаще обращали внимание на изменение массы тела за последнюю неделю и перебои в работе сердца (табл. 5).

Пациенты мужского и женского пола были сопоставимы по отягощенному в отношении сердечного-сосудистых заболеваний семейному анамнезу, частоте, перенесенного в прошлом ИМ и МИ, ФП. Среди мужчин чаще прослеживалось курение ($\chi^2 = 64,6$, $p = 0,001$) и сочетание с ХОБЛ ($\chi^2 = 21,8$, $p = 0,001$). Мужчины чаще женщин переносили в прошлом коронарные вмешательства ($\chi^2 = 17,8$, $p = 0,001$). У женщин ХСН часто сочеталась с СД ($\chi^2 = 13,3$, $p < 0,001$), наблюдались высокие показатели ИМТ ($p = 0,011$) и САД ($p = 0,035$). Метаболический индекс > 7 характеризовал 60% женщин и 50,4% мужчин ($p = 0,15$).

У пациентов женщин общий холестерин, ТГ, ХС-нЛВП, глюкоза были значимо выше, чем у мужчин ($p = 0,001$, $p = 0,023$, $p = 0,009$, $p = 0,002$ соответственно). У мужчин уровень креатинина ($p = 0,001$), мочевой кислоты ($p = 0,014$), билирубина ($p = 0,001$) и $\alpha 2$ -глобулина ($p = 0,042$) определяемые в крови были выше, чем у женщин (табл. 6).

Средняя величина ФВ ЛЖ женщин превышала таковую у мужчин ($p = 0,001$). Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ выявлена у 61,5% мужчин и 74,6% женщин; ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ — у 20,6 и 16,4%, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ — у 17,9 и 9% ($\chi^2 = 11,4$, $p = 0,003$). Среднее значение ММЛЖ мужчин превышало таковое у женщин ($p < 0,001$), (табл. 7).

Обсуждение

Хроническая сердечная недостаточность является одной из важнейших проблем современной кардиологии и гериатрии. Встречаемость данной патологии увеличивается в старших возрастных группах, пропорционально распространенности ИБС и артериальной гипертензии (АГ) как основных причин сердечной недостаточности. Исследование гендерные аспектов ХСН у пациентов с ИБС не выявило различий по отягощенному семейному анамнезу, ранее перенесенному инфаркту миокарда, однако ХСН сопутствует преимущественно мужчинам среднего и пожилого, женщинам пожилого и старческого возрастов ($\chi^2 = 17,4$, $p < 0,001$).



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН различных возрастных групп
Table 1. Clinical characteristic of patients with CHF of various age groups

Показатель	Исследуемые группы по возрасту			p
	< 60 лет n = 151	60–75 лет n = 261	> 75 лет n = 105	
Мужчины / женщины, абс.	100/51	133/128	38/67	0,001
Длительность ХСН, г., Ме [25; 75%]	5 [2;6]	7 [5;10]	10 [5;13]	0,001
I ФК ХСН, %	6,5%	1,8%	1%	0,001
II ФК ХСН, %	49,6%	37,5%	21%	0,00002
III ФК ХСН, %	36,7%	44,1%	58,1%	0,003
IV ФК ХСН, %	7,2%	16,5%	20%	0,009
ХОБЛ, %	14,4%	26%	26,7%	0,0018
ХБП, %	18,7%	22,3%	25,7%	0,327
Сахарный диабет, %	15,2%	22,6%	29,5%	$p_{1-2} = 0,129$ $p_{2-3} = 0,412$ $p_{1-3} = 0,016$
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	35,8%	48,8%	49,5%	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,995$ $p_{1-3} = 0,065$
Фибрилляция предсердий, %	17,9%	30,7%	29,5%	$p_{1-2} = 0,145$ $p_{2-3} = 0,266$ $p_{1-3} = 0,009$
Мозговой инсульт в анамнезе, %	6%	8,8%	9,5%	$p_{1-2} = 0,681$ $p_{2-3} = 0,986$ $p_{1-3} = 0,839$
Отягощенная наследственность, %	42,4%	37,9%	28,6%	$p_{1-2} = 0,494$ $p_{2-3} = 0,746$ $p_{1-3} = 0,246$
Табакокурение, %	23,2%	15,7%	9,5%	$p_{1-2} = 0,069$ $p_{2-3} = 0,242$ $p_{1-3} = 0,003$
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	16,6%	13,8%	8,6%	$p_{1-2} = 0,367$ $p_{2-3} = 0,561$ $p_{1-3} = 0,102$
САД, мм рт. ст., М (SD)	145 (26,4)	145 (24)	144 (22,4)	$p_{1-2} = 0,962$ $p_{2-3} = 0,899$ $p_{1-3} = 0,985$
ДАД, мм рт. ст., М (SD)	87,8 (13,8)	86 (12,7)	84,4 (13,5)	$p_{1-2} = 0,514$ $p_{2-3} = 0,657$ $p_{1-3} = 0,206$
ЧСС, уд. в мин., М (SD)	78,1 (13,7)	82,2 (17,5)	78,3 (13,9)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,092$ $p_{1-3} = 0,916$
6 минутный тест ходьбы, м., М (SD)	297 (105)	253 (107)	220 (107)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,027$ $p_{1-3} = 0,001$
Индекс массы тела, кг/м², М (SD)	26,4 (6,82)	28,6 (5,05)	26,8 (4,6)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,024$ $p_{1-3} = 0,823$
Метаболический индекс, б., Ме [25;75%]	8,59 [5,22; 12,7]	7,27 [4,11; 13,9]	5,36 [2,91; 9,03]	$p_{1-2} = 0,864$ $p_{2-3} = 0,407$ $p_{1-3} = 0,615$
ШОКС, б., Ме [25;75%]	4,0 [3;4]	5,0 [3;5]	6,0 [4;6]	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,543$ $p_{1-3} = 0,005$

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами: p_{1-2} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте < 60 и 60–75 лет, p_{2-3} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте 60–75 и > 75 лет, p_{1-3} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте < 60 и > 75 лет. ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Note: significant differences between the groups are marked in bold. p_{1-2} – comparison between patients with CHF aged < 60 and 60–75, p_{2-3} – comparison between patients with CHF aged 60–75 and > 75, p_{1-3} – comparison between patients with CHF aged < 60 and > 75. ДАД — diastolic arterial pressure, САД — systolic arterial pressure.

Таблица 2. Клинические симптомы и признаки пациентов с ХСН разных возрастных групп
Table 2. Clinical symptoms and features of patients with CHF of various age groups

Симптомы/признаки ХСН	Количество пациентов абс (%)			p
	< 60 лет n = 131	60–75 лет n = 244	> 75 лет n = 114	
Одышка, n (%)	126 (96,2%)	233 (95,5%)	108 (94,7%)	0,055
Изменение веса за последнюю неделю, n (%)	16 (12,2%)	42 (17,2%)	20 (17,5%)	0,385
Жалобы на перебои в работе сердца, n (%)	65 (49,6%)	156 (63,9%)	74 (64,9%)	0,012
Положение в постели С приподнятым головным концом	60 (45,8%)	127 (52,3%)	58 (50,9%)	0,001
Просыпается от удушья	15 (11,5%)	42 (17,3%)	25 (21,9%)	
Ортопноэ, n (%)	7 (5,3%)	11 (4,5%)	10 (8,8%)	
Набухшие шейные вены, n (%)	9 (7%)	21 (8,6%)	8 (7%)	0,807
Хрипы в легких, n (%)	8 (6%)	45 (18,4%)	32 (28%)	0,001
Наличие ритма галопа	19 (14,5%)	43 (17,6%)	22(19,3%)	0,591
Увеличение печени, n (%)	43 (32,8%)	92 (37,7%)	38 (33,3%)	0,52
Периферические отеки, в том числе пастозность, n (%)	96 (73,3%)	187 (76,3%)	90 (78,9%)	0,083
Уровень САД < 100 мм рт. ст., n (%)	3 (2,3%)	8 (3,3%)	3 (2,6%)	0,77

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.
Note: significant differences between the groups are marked in bold.

Данные нашего исследования согласуются с работами, проведенными ранее у пациентов с ХСН при ИБС, а также неишемической этиологии. Так, описан гендерный контраст по распространенности сердечной недостаточности в возрасте до 60 лет: ХСН регистрировалась у мужчин чаще, чем у женщин, что связывали с дебютом ИБС и АГ у мужчин в более раннем возрасте [18, 19]. У женщин развитие ХСН в более позднем возрасте ряд авторов объясняли наличием изолированной систолической гипертензии вследствие снижения эстрогенов и ослабления их кардиопротективного эффекта [20, 21]. В исследовании NHANES (2013–2016) показана большая распространенность ХСН у мужчин всех возрастных групп, за исключением пациентов 40–59 лет [22]. Исследование ЭПОХА демонстрирует большую распространенность ХСН у женщин всех возрастных групп, превышая аналогичный показатель среди мужчин почти в два раза [23].

В качестве ведущих жалобам пациенты отмечали одышку (95%), сердцебиение (83%) и периферические отеки (76%). Схожие данные приведены в публикации Фомина И.В. (2016), где пациенты с ХСН преимущественно отмечали одышку (93,0%), сердцебиение (68,9%) и слабость (59,4%) [19]. В настоящей работе проведен анализ клинических симптомов больных ХСН с учетом пола и возраста.

Было выявлено, что частыми симптомами / признаками ХСН у пациентов старше 75 лет были жалобы на перебои в работе сердца ($\chi^2 = 8,8$, $p = 0,012$), положение ортопноэ ($\chi^2 = 13,24$, $p = 0,001$), хрипы в легких ($\chi^2 = 20,9$, $p = 0,001$), по сравнению с пациентами моложе 60 лет. Кроме того, женщины значимо чаще обращали внимание на изменение веса и перебои в работе сердца.

В работе Cediel G. и соавт. (2021) сообщается о наличии гендерных различий в концентрации в плазме биомаркеров [24]. В проведенном исследовании у женщин общий холестерин, ТГ и ХС-нЛВП были значимо выше такого у мужчин ($p = 0,001$, $p = 0,023$ и $p = 0,009$ соответственно). Глюкоза крови у женщин превышала таковую у мужчин ($p = 0,002$). Креатинин ($p = 0,001$), мочевиная кислота ($p = 0,014$), билирубин ($p = 0,001$) и α_2 -глобулин ($p = 0,042$) у мужчин были выше, чем у женщин.

Доля пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ увеличивается независимо от пола и достигает более половины случаев [25]. Одним из значимых отличий признается у женщин фенотип ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. В данном исследовании у женщин ФВ ЛЖ была больше, чем у мужчин (50,6 (10,5%) и 54,3 (9,13%), $p = 0,001$). Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ диагностирована у 61,5% мужчин и



Таблица 3. Лабораторные параметры крови пациентов с ХСН разных возрастных групп
Table 3. Laboratory parameters of blood in patients with CHF of various age groups

Показатель	Референсные значения	Исследуемые группы			p
		< 60 лет n = 151	60–75 лет n = 261	> 75 лет n = 105	
Гемоглобин г/л, М(SD)	120,00–165,00	144 (22,1)	135 (19,5)	129 (21,5)	p₁₋₂ = 0,001 p₂₋₃ = 0,041 p₁₋₃ = 0,001
Общий холестерин, ммоль/л, М(SD)	< 4,50	5,17 (1,42)	5,18 (1,32)	5,20 (1,37)	p ₁₋₂ = 0,997 p ₂₋₃ = 0,992 p ₁₋₃ = 0,984
Триглицериды, ммоль/л, М(SD)	< 1,70	2,04 (1,1)	1,71 (1,0)	1,62 (0,9)	p ₁₋₂ = 0,071 p ₂₋₃ = 0,892 p₁₋₃ = 0,042
ХС-ЛВП, ммоль/л, М(SD)	> 1,00	1,2 (0,38)	1,15 (0,37)	1,28 (0,37)	p ₁₋₂ = 0,558 p ₂₋₃ = 0,038 p ₁₋₃ = 0,403
ХС-ЛНП, ммоль/л, М(SD)	< 2,6 ммоль/л	3,11 (1,26)	3,35 (1,26)	3,25 (1,19)	p ₁₋₂ = 0,423 p₂₋₃ = 0,760 p ₁₋₃ = 0,801
ХС-нелВП, ммоль/л, М(SD)	< 3,4 ммоль/л	4,13 (1,47)	4,23 (1,34)	4,04 (1,27)	p ₁₋₂ = 0,841 p ₂₋₃ = 0,599 p ₁₋₃ = 0,927
вЧСРБ, мг/л, Ме [25;75%]	0,00–5,00	3,27 [1,52; 8,79]	5,31 [1,99; 13,3]	4,6 [2,12; 10,8]	p ₁₋₂ = 0,21 p ₂₋₃ = 0,908 p ₁₋₃ = 0,160
Глюкоза, ммоль/л, М (SD)	4,10–6,20	6,2 (1,99)	6,43 (2,07)	6,81 (2,82)	p ₁₋₂ = 0,624 p ₂₋₃ = 0,285 p ₁₋₃ = 0,087
Билирубин, мкмоль/л, Ме [25; 75%]	5,00–21,00	12,6 [9;18]	12,4 [9;16,1]	11,4 [8,9;15,8]	p ₁₋₂ = 0,998 p ₂₋₃ = 0,453 p ₁₋₃ = 0,567
Креатинин, мкмоль/л, М (SD)	58,0–96,0	101(55,7)	96,8(41,0)	103(33,8)	p ₁₋₂ = 0,631 p ₂₋₃ = 0,399 p ₁₋₃ = 0,923
СКФ, мл/мин/1,73м ² , М (SD)		74,6(19,2)	65,8(17,8)	54,7(16,4)	p₁₋₂ = 0,001 p₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₃ =0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л, М (SD)	208,3–428,4	409(144)	381(100)	406(137)	p ₁₋₂ = 0,293 p ₂₋₃ = 0,395 p ₁₋₃ = 0,994
Общий белок, г/л, М (SD)	66,0–83,0	71,2(8,48)	70,0(7,2)	69,1(9,27)	p ₁₋₂ = 0,974 p ₂₋₃ = 0,16 p ₁₋₃ = 0,166

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами. p₁₋₂ — сравнение пациентов с ХСН в возрасте < 60 и 60–75 лет, p₂₋₃ — сравнение пациентов с ХСН в возрасте 60–75 и > 75 лет, p₁₋₃ — сравнение пациентов с ХСН в возрасте < 60 и > 75 лет, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.
Note: significant differences between the groups are marked in bold. p₁₋₂ — comparison between patients with CHF aged < 60 and 60–75, p₂₋₃ — comparison between patients with CHF aged 60–75 and > 75, p₁₋₃ — comparison between patients with CHF aged < 60 and > 75. вЧСРБ — Ultra-sensitive C-reactive protein.

Таблица 4. Структурно-функциональные параметры сердца пациентов с ХСН разных возрастных групп

Table 4. Structural-functional parameters of heart in patients with CHF of various age groups

Показатель	Референсные значения	Исследуемые группы			p
		< 60 лет n = 151	60–75 лет n = 261	> 75 лет n = 105	
КСР, см, М(SD)	2,30–3,60	3,77 (0,83)	3,82 (0,88)	3,64 (0,78)	$p_{1-2} = 0,847$ $p_{2-3} = 0,143$ $p_{1-3} = 0,448$
КДР, см, М (SD)	3,70–5,60	5,26 (0,76)	5,2 (0,81)	5,0 (0,73)	$p_{1-2} = 0,766$ $p_{2-3} = 0,052$ $p_{1-3} = 0,022$
РЛП, см, М (SD)	2,30–3,70	3,94 (0,63)	3,95 (0,68)	4,01 (0,6)	$p_{1-2} = 0,986$ $p_{2-3} = 0,671$ $p_{1-3} = 0,646$
ФВ ЛЖ, %, М (SD)	50–70	53,9 (9,77)	52,1 (9,88)	51,3 (10,8)	$p_{1-2} = 0,22$ $p_{2-3} = 0,758$ $p_{1-3} = 0,104$
СН-сФВ, %	≥ 50%	72,2%	67,4%	62,7%	0,3
СН _у /сФВ, %	40–49%	16,5%	15,5%	21,6%	0,38
СНнФВ, %	< 40%	11,3%	17,1%	15,7%	0,32
РПЖ, см, М (SD)	2,50–3,00	2,84 (0,49)	2,78 (0,46)	2,74 (0,41)	$p_{1-2} = 0,472$ $p_{2-3} = 0,723$ $p_{1-3} = 0,216$
СД в ЛА, мм рт. ст., М (SD)	23–26	32,1 (12,5)	36,7 (14,8)	40,9 (15,7)	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,065$ $p_{1-3} = 0,001$
ТМЖП, см, М (SD)	0,60–1,10	1,15 (0,25)	1,16 (0,21)	1,18 (0,25)	$p_{1-2} = 0,915$ $p_{2-3} = 0,530$ $p_{1-3} = 0,401$
ТЗСЛЖ, см, М (SD)	0,60–1,10	1,06 (0,23)	1,06 (0,18)	1,1 (0,18)	$p_{1-2} = 0,971$ $p_{2-3} = 0,25$ $p_{1-3} = 0,244$
ММЛЖ, г, М (SD)	муж., 88–224 жен., 67–162	254 (83,2) 198 (82,4)	244 (85,4) 221 (69,4)	227 (74,9) 222 (62,6)	$p_{1-2} = 0,799$ $p_{2-3} = 0,710$ $p_{1-3} = 0,430$
ОТС ЛЖ, М (SD)	<0,42	0,43 (0,1)	0,43 (0,1)	0,47 (0,11)	$p_{1-2} = 0,704$ $p_{2-3} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,004$
ИММЛЖ, г/м ² , М (SD)	муж. < 115 жен. < 95	121 (40,2) 97,7 (47,9)	122 (44,5) 115 (45,7)	118 (42,2) 129 (40,9)	$p_{1-2} = 0,604$ $p_{2-3} = 0,459$ $p_{1-3} = 0,153$

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами. p_{1-2} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте < 60 и 60–75 лет, p_{2-3} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте 60–75 и > 75 лет, p_{1-3} — сравнение пациентов с ХСН в возрасте <60 и > 75 лет. ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, КСР — конечный систолический размер, РЛП — размер левого предсердия, РПЖ — размер правого желудочка, СД в ЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Note: significant differences between the groups are marked in bold. p_{1-2} — comparison between patients with CHF aged < 60 and 60–75, p_{2-3} — comparison between patients with CHF aged 60–75 and > 75, p_{1-3} — comparison between patients with CHF aged < 60 and > 75. ИММЛЖ — left ventricular mass index, КСР — end-systolic dimension, РЛП — left atrial dimension, РПЖ — right atrial dimension, СД в ЛА — pulmonary artery systolic pressure.

Таблица 5. Гендерные особенности клинического портрета пациентов с ХСН
Table 5. Gender features of a clinical characteristic of patients with CHF

Показатель	Мужчины n = 271	Женщины n = 246	p
Длительность ХСН	5,0 [5;10]	8,0 [5;10]	0,013
I ФК ХСН, %	8 (3%)	7 (2,8%)	0,86
II ФК ХСН, %	103 (38,1%)	90(36,4%)	0,68
III ФК ХСН, %	124 (45,9%)	109 (44,1%)	0,68
IVФК ХСН, %	35 (13%)	41 (16,6%)	0,74
ХОБЛ, %	30,6%	14,6%	0,001
ХБП, %	20,7%	25,9%	0,157
Сахарный диабет, %	15,1%	28,7%	0,001
Инфаркт миокарда, %	47,2%	42,7%	0,299
Фибрилляция предсердий, %	26,2%	27,3%	0,769
Мозговой инсульт, %	7,4%	8,9%	0,525
Отягощенная наследственность, %	37,6%	36,8%	0,851
Табакокурение, %	29,2%	2,8%	0,001
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	19,6%	6,9%	0,001
САД, мм рт. ст., M(SD)	143 (23,6)	147 (25,1)	0,035
ДАД, мм рт. ст., M(SD)	85,6 (13,5)	86,9 (12,9)	0,242
ЧСС, уд. в мин, M(SD)	78,8 (16,0)	81,8 (15,6)	0,035
6-минутный тест ходьбы, м, M (SD)	258 (109)	261 (111)	0,722
Индекс массы тела, кг/м ² , M (SD)	28,2(5,27)	29,5 (5,74)	0,011
Метаболический индекс, Me [25; 75%]	7,05 [3,99; 11]	8,11 [4,85; 14,8]	0,061
ШОКС, б., Me [25; 75%]	5,0 [3; 5]	5,0 [3; 5]	0,662

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.
Note: significant differences between the groups are marked in bold.

Таблица 6. Лабораторные показатели крови пациентов с ХСН мужского и женского пола
Table 6. Laboratory parameters of blood in patients with CHF of male and female gender

Показатель	Референсные значения	Исследуемые группы		p
		Мужчины n = 271	Женщины n = 246	
Гемоглобин, г/л, M (SD)	120,00–165,00	143 (20)	128 (20)	0,001
Общий холестерин, ммоль/л, M (SD)	< 4,50	4,99 (1,31)	5,4 (1,38)	0,001
Триглицериды, ммоль/л, M (SD)	< 1,70	1,6 (0,89)	2,03 (1,12)	0,001
ХС-ЛВП, ммоль/л, M (SD)	> 1,00	1,17 (0,359)	1,22 (0,39)	0,193
ХС-ЛНП, ммоль/л, M (SD)	< 2,6 ммоль/л	3,17 (1,21)	3,38 (1,29)	0,173
ХС-нЛВП, ммоль/л, M (SD)	< 3,4 ммоль/л	3,98 (1,32)	4,39 (1,38)	0,009
вчСРБ, мг/л, Me [25; 75%]	0,00–5,00	5,0 [2,04; 11,3]	4,25 [1,7; 10,2]	0,27
Глюкоза, ммоль/л, M (SD)	4,10–6,20	6,08 (1,7)	6,87 (2,67)	0,002
Билирубин, мкмоль/л, Me [25; 75%]	5,00–21,00	13,4 [9,7; 19,2]	10,7 [7,9; 14,0]	0,001
Креатинин, мкмоль/л, M (SD)	58,0–96,0	104 (46,3)	94 (40,7)	0,001
СКФ, мл/мин/1,73м², M (SD)		60,9 (18,8)	59,8 (17,9)	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л, M (SD)	208,3–428,4	410 (129)	374 (111)	0,014

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.
Note: significant differences between the groups are marked in bold.

74,6% женщин; умеренное снижение ФВ ЛЖ — у 18,3 и 15,9%, сниженная ФВ ЛЖ — у 20,2 и 9,5% соответственно ($\chi^2 = 12,9$, $p = 0,002$). Аналогичные данные приведены Фоминым И.В. (2016). ФВ ЛЖ мужчин ниже, чем у женщин (46,4 (13,3)%, и 53,3 (12,2)%, $p < 0,001$) [19]. Lam CSP и соавт. (2019) также отмечают о предрасположенности мужчин к СНнФВ [11]. Преобладание СНсФВ у женщин старше 60 лет с АГ и избыточной массой тела отмечено Душиной А.Г. и соавт. (2019), тогда как умеренно сниженной и СНнФВ чаще характеризовало мужчин без ожирения [26].
В условиях увеличения продолжительности жизни экспоненциально возрастает вероятность присоединения сопутствующих заболеваний, преимущественно у лиц среднего (93%) и пожилого возраста (98%) [27]. В исследовании выявлено больше коморбидных состояний у пациентов старше 75 лет: у каждого четвертого — ХОБЛ или ХБП, каждого третьего — СД или ФП, у каждого второго — перенесенный ИМ. Следующие гендерные различия были

найжены: у 30,6% мужчин сочетание ХСН с ХОБЛ, у 32,2% женщин — с СД.

Выводы
Исследования последних лет продемонстрировали существование половых и возрастных различий в клинической картине, факторах риска, прогнозе ХСН. Анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет улучшить знания о гендерных и возрастных аспектах клинической картины сердечной недостаточности. Проведенное исследование подтверждает многофакторность и значительные изменения в органических системах пожилых пациентов, а также значение пола пациента, влияющих на развитие и течение сердечной недостаточности.

Хазова Е.В.
<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>
Булашова О.В.
<https://orcid.org/0000-0002-7228-5848>



Таблица 7. Структурно-функциональные параметры сердца пациентов с ХСН мужского и женского пола
Table 7. Structural-functional parameters of heart in patients with CHF of male and female gender

Показатель	Референсные значения	Мужчины n = 271	Женщины n = 246	p
КСР, см, М (SD)	2,30–3,60	3,97 (0,913)	3,54 (0,697)	0,001
КДР, см, М (SD)	3,70–5,60	5,34 (0,832)	4,98 (0,685)	0,001
РЛП, см, М (SD)	2,30–3,70	4,05 (0,69)	3,86 (0,57)	0,001
ФВ ЛЖ, %, М (SD)	50–70	50,6 (10,5)	54,3 (9,13)	0,001
СН-сФВ, %	≥ 50%	61,5%	74,6%	0,001
СН _y /сФВ, %	40–49%	18,3%	15,9%	0,48
СНнФВ, %	< 40%	20,2%	9,5%	0,0008
РПЖ, см, М (SD)	2,50–3,00	2,88 (0,47)	2,68 (0,42)	0,001
СД в ЛА, мм рт. ст., М (SD)	23–26	37,8 (15,2)	35,2 (14,2)	0,206
ТМЖП, см, М (SD)	0,60–1,10	1,16 (0,247)	1,16 (0,213)	0,586
ТЗСЛЖ, см, М (SD)	0,60–1,10	1,07 (0,195)	1,07 (0,192)	0,863
ММЛЖ, г, М (SD)	муж., 88–224 жен., 67–162	244 (83,3)	219 (70,1)	0,001
ОТС ЛЖ, М (SD)	< 0,42	0,42 (0,11)	0,45 (0,09)	0,002
ИММЛЖ, г/м ² , М (SD)	муж. < 115 жен. < 95	121 (42,5)	117 (45,6)	0,238

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.
Note: significant differences between the groups are marked in bold.

Литература

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. — 2021. — Т. 61 (4). — С. 4–14.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — Т. 58 (6S). — С. 8–158.
3. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов // Кардиология. — 2018. — Т. 58 (S12). — С. 42–72.
4. Lee S.J. Development and Validation of a Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults // JAMA. — 2006. — Vol. 295 (7). — P. 801.
5. Rich M.W. Geriatric Heart Failure: A Call for Papers // Journal of Cardiac Failure. — 2016. — Vol. 22 (4). — P. 247–248.
6. Curtis L.H., Whellan D.J., Hammill B.G. et al. Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994–2003 // Archives of Internal Medicine. — 2008. — Vol. 168 (4). — P. 418–424.
7. Jhund P.S., MacIntyre K., Simpson C.R. et al. Long-term trends

in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people // Circulation. — 2009. — Vol. 119 (4). — P. 515–523.
8. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P. et al. Framingham Heart S. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 3068–3072.
9. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1614–1619.
10. Lam C.S.P., Arnott C., Beale A.L. et al. Sex differences in heart failure // Eur Heart J. — 2019. — Vol. 40 (47). — P. 3859–3868.
11. Heo S., Shin M.S., Hwang S.Y. et al. Sex differences in heart failure symptoms and factors associated with heart failure symptoms // J Cardiovasc Nurs. — 2019. — Vol. 34 (4). — P. 306–312.
12. Razzolini R., Lin C.D. Gender differences in heart failure // Ital. J. Gender-Specific. Med. — 2015. — Vol. 1. — P. 15–20.
13. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (ч. 2) // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 3–7.
14. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 112–115.



16. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 89–115.

17. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. — 2014. — № 6. — С. 11–24.

18. Rodriguez F., Wang Y., Johnson C.E., Foody J.M. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age // J Card Fail. — 2013. — Vol. 19 (8). — С. 542–549.

19. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. — 2016. — Т. 21, № 8 (136). — С. 7–13.

20. Sandberg K., Ji H. Sex differences in primary hypertension // Biol. Sex. Differ. — 2012. — Vol. 3, № 1. — P. 1–21.

21. Keller K.M., Howlett S.E. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart // Can. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 32 (9). — P. 1065–1073.

22. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. — 2019. — Vol. 139 (10). — P. e56–e66.

23. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. — 2011. — Т. 64, № 2. — С. 63–68.

24. Cediel G., Codina P., Spitaleri G. et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers // Front Cardiovasc Med. — 2021. — Vol. 7. — P. 617–705.

25. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction // Nature reviews Cardiology. — 2017. — Vol. 14 (10). — P. 591–602.

26. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка // Российский кардиологический журнал. — 2019. — Vol. (2). — С. 7–11.

27. Hopper I., Kotecha D., Chin K.L. et al. Comorbidities in Heart Failure: Are There Gender Differences? // Curr Heart Fail Rep. — 2016. — Vol. 13 (1). — P. 1–12.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

В 2022 Г. ВЫРОС СПРОС РОССИЯН НА АНТИДЕПРЕССАНТЫ И УСПОКОИТЕЛЬНЫЕ

По данным Национальной системы цифровой маркировки товаров «Честный знак», в 2022 г. россияне стали чаще приобретать в аптеках лекарственные средства, применяемые прежде всего для терапии депрессии. Так, за 9 месяцев этого года россияне купили 8,4 млн упаковок антидепрессантов, что на 48% больше, чем за аналогичный период прошлого года. Сумма затрат жителей России на эти лекарства в 2022 г. оказалась на 70% больше, чем в прошлом году, и достигла 5 млрд рублей.

За 9 месяцев 2022 г. в России наблюдается значительный рост производства отечественных препаратов для терапии депрессии — на 24% в сравнении с аналогичным периодом прошлого года. Импорт также демонстрирует позитивную динамику — прирост на 42% в сравнении с январем–сентябрем 2021 г. Совокупный рост поставок антидепрессантов на отечественный рынок составил 32%. Также за 9 месяцев 2022 г. наблюдается рост потребления и в сегменте успокоительных препаратов — на 44% больше, чем за тот же период прошлого года. В период с января по сентябрь этого года россияне купили 108 млн упаковок таких лекарств, потратив 13,9 млрд рублей (+56% к прошлому году).

Источник: meddaily.ru

УДК 616.24-001

Н.Е. АФАНАСЬЕВ¹, О.Ю. ПОЗДНЯКОВА²¹Городская клиническая поликлиника №5, г. Ставрополь²Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

Фармакотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких в сельских стационарах Ставропольского края

Контактная информация:**Афанасьев Николай Евгеньевич** — к.м.н., врач терапевт**Адрес:** 355026, г. Ставрополь, пр-д Заречный, д. 15, **тел.:** +7-928-813-70-88, **e-mail:** dvamedika03@yandex.ru

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 735 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких в стационарах круглосуточного пребывания в Шпаковском районе Ставропольского края. Определение чувствительности основных бактериальных возбудителей заболевания, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Enterobacteriaceae*, было проведено у трети пациентов. Поиск эпидемиологически значимых возбудителей инфекционной патологии дыхательных путей, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, за анализируемый период не проводился. Неправильный выбор стартовой антибиотикотерапии был сделан в 45% случаев. Переоценка эффективности антибиотикотерапии проводилась менее чем у 33,5% госпитализированных больных в стационары. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия не соответствовали тяжести заболевания у 39,2% пациентов. Выявленные проблемы терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких приводили к продолжительным срокам госпитализации и повышению затрат здравоохранения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антибактериальная терапия, резистентность, обострение.

(Для цитирования: Афанасьев Н.Е., Позднякова О.Ю. Фармакотерапия обострения хронической обструктивной болезни легких в сельских стационарах Ставропольского края. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 96–99)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-96-99

N.E. AFANASIEV¹, O.YU. POZDNYAKOVA²¹City Clinical Polyclinic No. 5, Stavropol²Stavropol State Medical University, Stavropol

Pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in rural hospitals of the Stavropol territory

Contact details:**Afanasiev N.E.** — PhD (medicine), therapist**Address:** 15 Zarechniy proyezd, Stavropol, Russian Federation, 355026, **tel.:** +7-928-813-70-88, **e-mail:** dvamedika03@yandex.ru

A retrospective analysis of medical documents of 735 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in round-the-clock hospitals in the Shpakovsky district of the Stavropol Territory was carried out. The sensitivity of the main bacterial pathogens of the disease such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Enterobacteriaceae* was determined in a third of patients. The search for epidemiologically significant pathogens of the respiratory tract infectious pathology, such as *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, was not carried out during the analyzed period. The wrong choice of starting antibiotic therapy was made in 45% of cases. Estimation of the effectiveness of antibiotic therapy was revised in less than 33.5% of hospitalized patients. Broncholytic and anti-inflammatory therapy did not correspond to the severity of the disease in 39.2% of patients. The identified problems of therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease led to long periods of hospitalization and increase in health care costs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, resistance, exacerbation.

(For citation: Afanasiev N.E., Pozdnyakova O.Yu. Pharmacotherapy of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in rural hospitals of the Stavropol territory. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 96–99)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается основным респираторным неинфекционным заболеванием, которое вызывает рост смертности во всем мире. Во многом это обусловлено невозможностью диагностировать заболевание на ранних стадиях, особенно у лиц старших возрастных групп [1–3]. Причина поздней диагностики данного заболевания, с одной стороны, недостаточное внимание со стороны медицинских работников к данной проблеме, с другой — высокая адаптация пациентов к своему состоянию и поздняя обращаемость к врачу. Раннее выявление основных симптомов ХОБЛ позволяет в оптимальные сроки начать рациональную противовоспалительную, бронхолитическую, антибактериальную терапии и повлиять на прогноз течения заболевания [4, 5].

Большинство пациентов с ХОБЛ имеют инфекционное обострение заболевания. Причем каждое обострение приводит к снижению функции внешнего дыхания и более низкому качеству жизни пациента [6–8]. Другой важной проблемой при обострении ХОБЛ является назначение нерациональной антибактериальной терапии. В настоящее время, по данным целого ряда фармакоэпидемиологических исследований, следует признать, что нередко при обострении ХОБЛ антибиотики назначаются при отсутствии показаний, выбор в пользу того или иного препарата осуществляется без учета современных требований, режимы терапии не всегда являются рациональными и оправданными [9, 10].

Рост резистентности к антимикробным препаратам (АМП) среди возбудителей, приводящих к обострению ХОБЛ, увеличивает длительность госпитализации, стоимость лечения, ухудшает прогноз выздоровления больных и эпидемиологическую ситуацию по распространению в обществе резистентных штаммов [11]. В то же время правильный выбор антибиотика в конкретной ситуации позволяет быстрее достигнуть нормализации состояния, увеличить сроки до следующего обострения, снизить количество обострений и повысить качество жизни пациентов с ХОБЛ [12, 13]. Настоящая статья посвящена анализу бронхолитической, противовоспалительной и антибактериальной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ в сельских стационарах Ставропольского края (СК).

Цель исследования — изучить сложившуюся практику фармакотерапии пациентов с обострением ХОБЛ в стационарах круглосуточного пребывания в Шпаковском районе Ставропольского края.

Материал и методы

Проведен анализ медицинских документов 735 пациентов с обострением ХОБЛ, находившихся на лечении в сельских стационарах Шпаковского района СК в 2010–2018 гг. Методы исследования — статистический, аналитический, экспертный. Бактериологические исследования осуществляли в лаборатории РБ. У всех пациентов до назначения системных АМП собирали образцы свободной отделяемой или индуцированной мокроты. Образцы мокроты окрашивали по Граму с последующей бактериоскопией для оценки качества образца и

определения преобладающего морфотипа бактерий согласно стандартным процедурам [12]. Культурально исследовали только те образцы мокроты, в которых под малым увеличением микроскопа при просмотре не менее 10 полей зрения было выявлено ≥ 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и ≤ 10 эпителиальных клеток. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполняли посев клинического материала на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, агар Мак Конки, агар для выделения энтерококков и желточно-солевой агар. Первичный посев материала, полученного от пациентов, производился количественным методом для определения диагностических титров микрофлоры. Диагностически значимыми (при условии соблюдения правил забора материала) считался рост возбудителя в концентрации $\geq 10^6$ кое/мл. Данный показатель применялся при идентификации представителей *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.* и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) — *Pseudomonas spp.*, *Acinobacter spp.* Для стрептококков и гемофильной палочки значимым считалось наличие 10 изолированных колоний на агаре после суточной инкубации засеянного материала. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП производили диско-диффузионным методом по утвержденной методике [14] с использованием agar Muller — Hinton II (для тестирования стрептококков с добавлением 5% дефибринированной крови лошади), HTM Agar (для тестирования гемофильных палочек) (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция) и дисков с противомикробными средствами (Becton Dickinson, США, bioMerieux, Франция). Чувствительность определялась для каждого микроорганизма отдельно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, реализованных в пакете программы Excel для Windows XP (Microsoft Co). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определяли среднее арифметическое. Для оценки достоверности различий в связанных выборках применяли критерий Фишера. Различия в показателях считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов с обострением ХОБЛ поступали в стационары, когда терапия, проводимая на амбулаторном этапе, оказывалась неэффективной. Среди заболевших 56,1% были лица трудоспособного возраста. В первые сутки начала болезни были госпитализированы 26 (3,5%) больных с обострением ХОБЛ, в течение первой недели — 228 (31,0%), в первые две недели 97 (29,0%) и 269 (36,6%) пациентов были госпитализированы более чем через две недели от начала обострения заболевания. При поступлении в стационар у половины больных ХОБЛ отмечалась нормальная температура

тела, у 270 (36,8%) — повышение температуры тела до 37,5 °С, у остальных — выше 38 °С. Увеличение количества мокроты наблюдалось у 319 (43,4%) больных. Усиление одышки в покое и при физической нагрузке отмечали все пациенты. В клиническом анализе крови при поступлении у 169 (23%) больных не выявлено воспалительных изменений, у 228 (31%) — палочкоядерный сдвиг при нормальном уровне лейкоцитов и у того же количества больных лейкоцитов выше 10 тыс./мкл с палочкоядерным сдвигом больше 8%, у 279 (38%) — лейкоцитоз при нормальной лейкоцитарной формуле. У большинства пациентов на рентгенограмме и компьютерной томограмме легких выявлялись усиление легкого рисунка, эмфизема легких.

Бактериологическое исследование мокроты на флору и чувствительность к АМП было проведено у 414 (56%) больных с обострением ХОБЛ. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и представители *Enterobacteriaceae spp.* (29,7 и 21,9% соответственно) ($p < 0,05$) вызывали больше половины всех случаев инфекционных обострений ХОБЛ у пациентов, поступивших в стационар. Нами было отмечено, кроме пневмококков в мокроте пациентов с ХОБЛ чаще встречались *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenza* (*H. influenza*) и НГОБ ($p < 0,05$). Результаты оценки структуры возбудителей у лиц различных возрастных категорий при ХОБЛ свидетельствовали о том, что с возрастом увеличивалось число штаммов *H. influenza*, *Enterobacteriaceae spp.* и *Enterococcus spp.* ($p < 0,05$). При инфекционных осложнениях ХОБЛ у больных любого возраста отмечалась высокая доля выделения гемофильных палочек. Общая доля грамположительных кокков также увеличивалась с возрастом пациентов: с 40% у больных до 35 лет, до 60% — старше 60 лет. У лиц, моложе 35 лет, госпитализированных без предварительного лечения, чаще выделяли пневмококки, гемофильную палочку — на их долю приходилось более 80% всех случаев идентифицированных возбудителей.

Установлено, что из 414 госпитализированных взрослых с положительным бактериологическим результатом двухкомпонентные микст-инфекции наблюдались у 36% обследованных пациентов с ХОБЛ. Среди ассоциантов ведущая роль принадлежала грибам рода *Candida albicans* (*C. albicans*) (10,3%) ($p < 0,05$), причем в качестве ассоцианта с ними в 10,4% случаев выделялись энтеробактерии, и в 8,1% *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). На втором месте среди ассоциантов были микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae spp.* (7,8%) ($p < 0,05$), причем в качестве ассоцианта с ними лидировали *C. albicans* (12,5%) и *S. Pyogenes* (15,8%). Третье место в составе ассоциации заняли *S. Pyogenes* (5,8%), главными соассоциантами были *C. albicans* и микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae spp.* ($p < 0,05$).

Изучение чувствительности микрофлоры к антибиотикам показало, что основные бактериальные возбудители ХОБЛ *S. Pneumonia* и другие виды стрептококков, а также *S. aureus*, *H. Influenza* ($p < 0,05$) наиболее чувствительны к амоксициллину, цефтриаксону и меропенему. В то же время эти возбудители показали высокую резистентность к тетрациклину, гентамицину, эритромицину, доксициклину, а также цефалоспорином I–II поколения (цефазолин, цефалексин). Установлена также высокая чувствительность этих бактериальных возбудителей

к новым макролидам, таким как азитромицин. Как показали наши исследования, левофлоксацин, относящийся к новым фторхинолонам, обладал высокой активностью к *H. influenza*. Различные представители *Enterobacteriaceae* сохраняли высокую чувствительность к защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином II–III поколений, фторхинолонам и гентамицину.

На амбулаторном этапе антибактериальную терапию получали только 174 (23,7%) больных, и чаще всего назначали амоксициллин / клавулановую кислоту или азитромицин. Стартовая антибиотикотерапия назначалась эмпирическим путем. В большинстве случаев оценка эффективности лечения на вторые-третьи сутки обострения ХОБЛ не проводилась. При поступлении в стационар при выборе антибиотикотерапии чаще всего (83,7%) назначали цефтриаксон или цефотаксим, в 16,3% применяли фторхинолоны, макролиды или защищенные аминопенициллины, что не всегда соответствовало стандарту медико-санитарной помощи при ХОБЛ. Оценка эффективности и переносимости назначенной эмпирически антибактериальной терапии на третьи-четвертые сутки лечения основывалась на нормализации температуры тела, уменьшении одышки, количества мокроты и степени ее гнойности. Однако коррекция эффективности антибактериальной терапии проводилась менее чем у 50,0% больных. При хорошем клиническом ответе у большинства пациентов фармакотерапия продолжалась до 10–14 дней.

Изменение антибактериальной монотерапии отмечено у 246 (33,5%) пациентов и лишь у 30 (4,14%) применяли сочетание цефтриаксона с фторхинолоновым антибиотиком или комбинацию цефтриаксона и амоксиклава. При осложненном течении заболевания пневмотораксом, бронхоэктазами или развитием острой дыхательной недостаточности у 27 (3,71%) больных требовалось проведение реанимационных мероприятий. Важно, что стартовая антибиотикотерапия значительно изменяла структуру возбудителей. В частности, это устраняло вероятность обнаружения в мокроте пневмококка и гемофильной палочки, но увеличивало долю энтеробактерий, энтерококков, *pseudomonas spp.* и *acinetobacter spp.*

Оценка соответствия выбора лекарственных средств (ЛС) современным рекомендациям ХОБЛ выявила 297 случаев (40,4%), когда назначение ЛС не отвечало предъявляемым требованиям: неадекватный выбор бронхолитиков, игнорирование либо позднее назначение антибактериальных препаратов, неадекватное проведение инфузионной терапии. При оценке схем назначения ЛС в 143 случаях (19,5%) выявлено несоответствие назначения доз, кратности и пути введения антихолинергических ЛС, ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -симпатомиметиков короткого действия. Терапия не соответствовала тяжести заболевания у 288 (39,2%) пациентов. В 283 случаях (38,6%) за время стационарного лечения пациентам было выписано более пяти ЛС, что было обусловлено тяжестью состояния пациентов и вовлечением в патологический процесс различных систем организма. Добавление в схему муколитика карбоцистеина (средняя доза — около 4 г/сут.) у большинства больных с ХОБЛ (82,8%) приводило к уменьшению выраженности симптомов обострения (уменьшение кашля и улучшения отхождения мокроты).

Обсуждение

Ретроспективный анализ показал, что за анализируемый период среди пациентов с обострением ХОБЛ, проходивших лечение в сельских стационарах Шпаковского района Ставропольского края, 56,1% были лица трудоспособного возраста. Это свидетельствует об актуальности проблемы для сельского населения социально значимого заболевания ХОБЛ.

Бактериологический диагноз был подтвержден у 56,0% больных, что указывало на неполное использование ресурса бактериологических исследований при поступлении в стационары. Микробиологические исследования показали, что обострение ХОБЛ чаще вызывалось пневмококками, стафилококками и гемофильной палочкой.

На амбулаторном этапе антибактериальную терапию получали 23,7% больных, и чаще всего назначали β-лактамы антибиотиков эмпирическим путем. В большинстве случаев оценка эффективности лечения на вторые-третьи сутки обострения ХОБЛ не проводилась. При поступлении в стационар при выборе антибиотикотерапии в 83,7% назначали цефалоспорины, что не всегда соответствовало стандарту медико-санитарной помощи при ХОБЛ. Изменение антибактериальной терапии отмечено у 33,5% пациентов и лишь у 4,14% применяли сочетание цефтриаксона с фторхинолоновым антибиотиком или комбинацию цефтриаксона и амоксицикла. Оценка соответствия выбора ЛС современным рекомендациям ХОБЛ выявила, что пациенты часто получали нерациональную бронхолитическую, противовоспалительную и антибактериальную терапию, без учета степени тяжести заболевания и наличия сопутствующих заболеваний.

Выводы

1. Бактериологическое исследование мокроты на флору и чувствительность к АМП при обострении ХОБЛ и поступлении в стационары не проводилось у большинства пациентов.

2. Оценка результатов проведения антибактериальной терапии показала, что достаточно часто имело место невыполнение рекомендованных стандартов стартовой антибиотикотерапии при ХОБЛ.

3. При оценке качества лечения пациентов с обострением ХОБЛ были выявлены ошибки бронхолитической и противовоспалительной фармакотерапии: несоответствие назначения доз, кратности, пути введения ИГКС и β2-симпатомиметиков короткого

действия, у большинства пациентов терапия назначалась без учета степени тяжести заболевания.

4. Выявленные ошибки бронхолитической, противовоспалительной, антибактериальной фармакотерапии приводили к увеличению сроков госпитализации и повышению затрат здравоохранения.

Литература

1. Rennard S.I., Drummond M.B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention // *Lancet*. — 2015. — Vol. 385 (9979). — P. 1778–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60647-X
2. Agusti A., Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities // *ERJ Open Res*. — 2017. — Vol. 3 (4). — P. 00117–2017. DOI: 10.1183/23120541.00117-2017
3. Yip K.P., Stockley R.A., Sapey E. Catching «Early» COPD — The diagnostic conundrum // *J Chron Obstruct Pulmon Dis*. — 2021. Vol. 16. — P. 957–968. DOI: 10.2147/COPD.S296842
4. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений // *Пульмонология*. — 2017. — № 27 (1). — С. 13–20.
5. Позднякова О.Ю., Батулин В.А. Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких в зависимости от возраста // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2011. — № 1. — С. 7–9.
6. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) // *Пульмонология*. — 2021. — № 31 (5). — С. 551–561.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология*. — 2014. — № 3. — С. 15–54.
8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports>, 2018.
9. Josef Yayan. The comparative development of elevated resistance to macrolides in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* // *Drug Des Devel Ther*. — 2016. — Vol. 3 (8). — P. 1733–1743. DOI: 10.2147/DDDT.S71349
10. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2001. — № 2. — С. 148–155.
11. Зайцев А.А. с соавт. Фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких в военном госпитале // *Военно-медицинский журнал*. — 2007. — № 328 (10). — С. 63–64.
12. Зубков М.Н. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) // *Респираторная медицина*. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — № 1. — С. 238–252.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.03.2022 № 151н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической обструктивной болезни легких (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». (Зарегистрирован 14.04.2022 № 68207). Дата опубликования: 15.04.2022.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2004. — № 6 (4). — С. 306–357.

УДК 616-053.9

Н.И. БЕЙЛИНА, Р.М. ГАЗИЗОВ, А.О. ПОЗДНЯК

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

Падения в гериатрической практике: состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций)

Контактная информация:

Бейлина Наталья Ильинична — к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, **тел.:** +7-905-023-66-45, **e-mail:** nataliabeylina@mail.ru

Организация медицинского и социального обеспечения лиц пожилого и старческого возраста является важной задачей, стоящей перед государством. Работа с гериатрическими пациентами направлена на улучшение качества их жизни, предотвращение утраты ими автономности и преждевременной смерти. Анатомо-физиологические особенности лиц пожилого и старческого возраста, возраст-ассоциированные состояния и заболевания, полиморбидность и использование медикаментозной терапии могут приводить к учащению случаев падений и переломов среди лиц позднего возраста. Падения и связанные с ними переломы снижают качество жизни, десоциализируют пациентов и могут становиться причиной преждевременной смерти. Поэтому при оказании медицинской помощи важно выявлять риски падений и корректировать состояния, которые могут приводить к падениям и переломам. В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы, а также актуальных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике падений.

Ключевые слова: падения, гериатрия, профилактика, диагностика, реабилитация.

(Для цитирования: Бейлина Н.И., Газизов Р.М., Поздняк А.О. Падения в гериатрической практике: состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций). Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 100–104)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-100-104

N.I. BEILINA, R.M. GAZIZOV, A.O. POZDNYAK

Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Falls in geriatric practice: state of the problem and ways to solve it (review of literature and current clinical recommendations)

Contact details:

Beilina N.I. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine**Address:** 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-905-023-66-45, **e-mail:** nataliabeylina@mail.ru

The organization of medical and social provision for the elderly and senile is an important task of the state. Working with geriatric patients is aimed at improving their quality of life, preventing their loss of autonomy and premature death. Anatomical and physiological features of elderly and senile people, age-associated conditions and diseases, polymorbidity and the use of drug therapy can lead to an increased number of falls and fractures among people of advanced age. Falls and related fractures reduce the quality of life, desocialize patients and can cause premature death. Therefore, when providing medical care, it is important to identify the risks of falls and correct the conditions that can lead to falls and fractures. The article provides an overview of the Russian and foreign literature, as well as current clinical recommendations for the prevention and diagnosis of falls.

Key words: falls, geriatrics, prevention, diagnosis, rehabilitation.

(For citation: Beilina N.I., Gazizov R.M., Pozdnyak A.O. Falls in geriatric practice: state of the problem and ways to solve it (review of literature and current clinical recommendations). Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 100–104)

Во всем мире и в Российской Федерации в последние годы отмечается устойчивая тенденция к старению населения. Так, к 2035 г. прогнозируемая продолжительность жизни в России увеличится и составит приблизительно 77 лет. Изменится удельный вес лиц пожилого возраста среди всего населения нашей страны: к 2050 г. доля людей 50 лет и старше увеличится до 56%, 70 лет и старше — до 20% [1, 2]. Выделение возрастных пациентов в особую группу обусловлено наличием у них анатомо-физиологических особенностей, возраст-ассоциированных синдромов, состояний, а также полиморбидности, что отрицательно сказывается на качестве жизни, повышает риски развития функциональных нарушений, утрату автономности и риск смерти. В данной ситуации остро стоят вопросы организации медицинского и социального обеспечения гериатрических пациентов.

Одной из важных проблем гериатрии являются падения [3, 4]. Под падением понимают несчастный случай, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне [5–7]. В определении, данном Общественной организацией «Российская ассоциация по остеопорозу» и Российской ассоциации геронтологов и гериатров в клинических рекомендациях «Падения и переломы у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), уточняется, что в определении «падения как происшествия» не рассматриваются случаи, являющиеся следствием нанесенного удара, потери сознания, внезапного паралича или эпилептического припадка [8, 9].

Падения в гериатрической практике широко распространены, на что указывают данные отечественной и зарубежной литературы. Есть сведения, что у 33% лиц старше 65 лет имеются в анамнезе падения, при этом половина из них падают более одного раза в год [10]. Ткачева О.Н. и др. (2021) указывают, что частота падений увеличивается с возрастом, так, у пациентов 65 лет она составляет 30%, среди 80 лет и старше доходит до 50% [9].

Последствия падений у гериатрических пациентов, по сравнению с более молодыми лицами, драматичнее как в медицинском аспекте (переломы, необходимость длительной иммобилизации, повышенные риски развития тромбоэмболических осложнений, пневмоний, пролежней), так и социальном (боязнь повторного падения, снижение / утрата социальной активности, дезадаптация). Примерно 10–15% падений приводят к серьезным повреждениям, таким как травмы головы или перелом бедра, 20–30% получают повреждения, приводящие к снижению мобильности и функционального статуса [8, 9, 11, 12].

Повреждения, полученные при падениях, являются пятой причиной смерти у людей пожилого возраста после сердечно-сосудистых заболеваний, рака, инсульта и болезней легких, при этом падения являются причиной 2/3 этих смертельных травм [13]. В России падения стоят на втором месте по значимости среди причин смерти от непреднамеренных травм после дорожно-транспортных травм. Самая высокая распространенность таких падений наблюдается среди людей в возрасте 65 лет и старше [5].

Падения, особенно с травмами, у лиц преклонного возраста происходят на фоне полиморбидности (остеопороза, снижения зрения, нарушения координации движений, анемии, нарушений ритма и пр.), приема большого количества фармпрепара-

тов, приводящих к ортостатической гипотонии, усугубляющих остеопороз и прочее [14–16].

В отечественной литературе можно найти статистические данные, иллюстрирующие ситуацию с падениями. Так, в исследовании Скрипниковой И.А. (2014) приведены следующие цифры: количество заболеваний у пациентов, перенесших падение в стационаре, составило $8,9 \pm 2,6$ у мужчин; $8,5 \pm 2,2$ у женщин; у этих пациентов также отмечалась полипрагмазия ($9,4 \pm 1,9$ у мужчин; $9,6 \pm 2,7$ у женщин) [3]. В работах ряда авторов рассмотрен «вклад» ведущих заболеваний и состояний, которые могут приводить к падениям. Одно из них — остеопороз — широко распространено среди наших соотечественников: у 33,8% женщин и 26,9% мужчин в возрасте 50 лет и старше [17]. По прогнозам к 2035 г. общее число переломов на фоне остеопороза увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [18], и лица пожилого возраста составляют группу риска по падениям / переломам, ассоциированным с остеопорозом. Нельзя также игнорировать риск падений на фоне нарушения визуального контроля. Он важен в системе поддержания равновесия, поэтому разнообразные патологии органа зрения (чаще глаукома, катаракта) могут провоцировать падения. К ним нередко приводит и назначение медикаментов для лечения глаукомы из группы β -адреноблокаторов. Среди причин падения, по мнению самих пациентов, выделены: головокружение (42%), потемнение в глазах, затуманивание зрения (34%), слабость в ногах (8%), нарушение походки — «спотыкание» (4%). Дополнительно при медицинском осмотре были выявлены состояния брадикардии в 20% случаев, спутанность сознания — в 20%, гипотонии — в 15% [3].

Диагноз падения устанавливается при наличии двух критериев: установление самого факта падения (в анамнезе или в качестве причины для данного обращения за медицинской помощью, независимо от наличия и тяжести травмы); исключения внешних воздействий (например, нанесение удара другим лицом или транспортным средством), потери сознания (вследствие любой причины — стеноза сонной артерии, стеноза аортального клапана и пр.).

При указании в анамнезе на падение рекомендуется детализировать их количество, обстоятельство, место и время падения, симптомы перед падением (головокружение, сердцебиение, боль в грудной клетке и др.), что происходило во время падения, наличие травм и их тяжесть, наличие страха падений с целью определения риска в дальнейшем и выбора диагностических мероприятий [19].

При физикальном обследовании пациента с риском падений / анамнезом падений следует обратить внимание на состояние опорно-двигательного аппарата (признаки саркопении, деформации позвоночника, изменения коленных и тазобедренных суставов, суставов стоп), состояние сердечно-сосудистой системы (шумы над сонными артериями, областью сердца), ортостатическую реакцию артериального давления, использование вспомогательных средств, состояние зрения и слуха, состояние центральной и периферической нервной системы.

К состояниям, коррекция которых снижает риск падений, относятся анемии, дефицит витамина D, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром мальнутриции, нарушение функции щитовидной железы, электролитные нарушения.

Лабораторные исследования могут помочь в выявлении данных состояний. Рекомендовано определение:

- общий анализ крови с оценкой гемоглобина;
- креатинина сыворотки с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, клиренс креатинина по формуле Кокрофта — Голта;
- оценка функции щитовидной железы (исследование концентрации ТТГ в сыворотке);
- оценка уровня общего белка и альбумина сыворотки;
- исследование уровня 25-ОН витамина D3 в крови.

При подозрении на падения вследствие синкопальных состояний, гипогликемии, инсульта, инфаркта миокарда, эпилептического припадка и т.п., для уточнения связи падений с патологией опорно-двигательного аппарата или центральной и периферической нервной системы, оценки наличия повреждений и травм вследствие падения проводятся необходимые инструментальные диагностические исследования, предусмотренные соответствующими клиническими рекомендациями [20].

Невзирая на немалое количество причин для возникновения падений у лиц пожилого и старческого возраста, они в большинстве случаев предотвратимы, а их профилактика является неотъемлемой частью ведения гериатрического пациента.

Падения в пожилом возрасте — многофакторный синдром, складывающийся из тесного переплетения биологических, поведенческих, средовых и социально-экономических факторов, о некоторых факторах было упомянуто выше. Поэтому, по возможности, при контакте с пожилым человеком медицинские работники стараются выявлять все этиологические факторы, связанные с человеком и окружающей средой [21]. К модифицируемым факторам относится большинство поведенческих, средовых факторов, а к немодифицируемым — возраст, пол, раса, изменения, связанные со старением. Рекомендации даются по модифицируемым факторам (обеспечение доступной и безопасной среды, изменения поведения, отказ от курения, умеренность в употреблении алкоголя, поддержание нормальной массы тела, физические упражнения) [8].

Индивидуальный план профилактики падений реализует врач, наблюдающий пациента (врач-терапевт участковый, врач общей практики, семейный врач) совместно с врачом-гериатром в случае выявления синдрома старческой астении. При необходимости привлекаются узкие специалисты.

Оценка риска падений обязательна для амбулаторных и госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста.

На амбулаторном приеме задать вопросы:

1. Были ли в течение года травмы, связанные с падением, или падения без травм?
2. Есть ли неустойчивость при вставании и ходьбе?
3. Боитесь ли Вы падения?

При положительном ответе на один и более вопросов надо провести тест «Встань и иди» [22] для оценки походки, баланса и риска падений.

Для стационарного пациента пожилого и старческого возраста предполагается оценка риска падений по шкале Морсе [23] и скрининг гериатрического делирия с использованием шкалы спутанности сознания [24, 25], так как развитие делирия значительно повышает риск падений [26].

Пациентам с высоким риском падений, направленным на консультацию врача-гериатра, проводится многофакторная оценка риска падений при

проведении комплексной гериатрической оценки и разрабатывается индивидуальная программа профилактики падений [19, 27–29].

У всех пациентов нужно проводить тщательный анализ лекарственных назначений на предмет их возможного влияния на риск падений [30–36]. Наиболее часто используемые препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензина II, периферические вазодилататоры, дигоксин) могут приводить к падениям. Поэтому важно оценивать ортостатическую реакцию артериального давления у всех пациентов пожилого и старческого возраста с целью выявления ортостатической гипотонии как фактора риска падений [37, 38].

Анализ научной литературы по данной проблеме позволяет выделить следующие общие мероприятия первичной профилактики падений:

- Проведение образовательных программ для пациентов.
- Пропаганда физической активности не менее 150 мин в неделю. Включение в комплекс упражнений на тренировку равновесия, мышечной силы и выносливости.
- Ежегодная проверка зрения и его коррекция при необходимости.
- Ежегодная проверка слуха и его коррекция при необходимости.
- Организация и проведение когнитивных тренингов.

- Питание с достаточным содержанием белка (при синдромах старческой астении, мальнутриции, саркопении потребление белка до 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки и нутриционная поддержка при необходимости).

- Организация безопасного быта, в том числе подбор удобной высоты мебели; обеспечение ее устойчивости; установка поручней, особенно в санузле; использование нескользящих напольных покрытий; устранение порогов там, где это возможно; достаточное, но не слишком яркое освещение; контрастные маркировки на лестницах и ступенях. Подбор обуви (каблук до 4,5 см; обувь с задником, обувь с меньшей способностью изгибаться на устойчивой, ровной платформе; использовать стельки с улучшенной текстурой, специализированную ортопедическую обувь), ортезы голеностопного сустава, защиту для бедер из пенного материала.

- Коррекция медикаментозной терапии для минимизации полипрагмазии и исключения приема препаратов, повышающих риск падений (бензодиазепинов производных, нейролептиков (антипсихотиков) и др.)

Индивидуальные рекомендации даются по коррекции выявленной патологии.

Нельзя недооценить роль витамина D в генезе гериатрических синдромов и как фактор риска падений. Пациентам с дефицитом витамина D в составе комплекса мер для снижения риска падений назначается колекальциферол с или без препаратов кальция [39–44]. Рекомендуемый целевой уровень 25(ОН)D3 при коррекции дефицита витамина D составляет 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Доза и длительность курса подбираются по исходному уровню витамина D (8000 МЕ в день 4–8 недель внутрь для лечения и 1000–2000 МЕ ежедневно внутрь для поддерживающей терапии).

Доказана роль хондропротекторов в профилактике падений: хондроитин сульфата в дозе 100–200 мг внутримышечно каждые 48 ч 25–30 инъекций или в пероральной форме 1000 мг/сут. не менее 6 месяцев [45]; глюкозамин 400–600 мг в парентеральной форме каждые 48 ч до нивелирования боли или в пероральной форме в суточной дозе 1500 мг не менее 2–4 месяцев; диацереин 100 мг/сут. от 2 до 4 месяцев [46, 47]; натрия гиалуроната для внутрисуставных и околосуставных инъекций.

Реабилитация пациентов, перенесших падения, проводится с целью повышения уровня физического функционирования, сохранения независимости от посторонней помощи или снижения потребности в уходе. Она может проводиться в условиях реабилитационного центра / отделения или гериатрического отделения после получения специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи и должна включать мероприятия по: физической активности, поддержанию пищевого статуса, социальной адаптации, подбору средств и методов, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и (или) функциональные возможности пациента к окружающей среде.

Диспансерное наблюдение пациента с высоким риском падений и с синдромом старческой астении осуществляется врачом-гериатром в соответствии с индивидуальным планом ведения. Пациенты с высоким риском падений без старческой астении или с преастенией наблюдаются врачом-терапевтом участковым в соответствии с действующим порядком профилактических осмотров и диспансеризации. При наблюдении за пациентом врач-терапевт участковый оценивает динамику факторов риска падений, проводит мероприятия по их коррекции и оценивает эффективность этих мероприятий [8].

Таким образом, на сегодня может быть выстроена система наблюдения за пациентами пожилого и старческого возраста с целью предотвращения падений и переломов, реабилитации этих пациентов.

Бейлина Н.И.

<https://orcid.org/0000-0001-9755-8681>

Газизов Р.М.

<https://orcid.org/0000-0002-9479-1629>

Поздняк А.О.

<https://orcid.org/0000-0002-9950-3630>

Литература

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010 г. // Остеопороз и остеопатии. — 2011. — № 2. — С. 3–6.
2. Ершов В.Е., Родионова С.С., Кривова А.В. и др. Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями // РМЖ. — 2019. — № 4. — С. 11–14.
3. Скрипникова И.А. Падения — важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики // Consilium medicum. — 2014. — № 6. — С. 28–33.
4. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Розанов А.В. и др. Комплекс мер, направленный на профилактику падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста. — М., 2021. — 48 с.
5. Ясенская М.А. Падения у пожилых. Риски падений. Профилактика падений. // Геронтология. — 2018. — Т. 6, № 3. — С. 1–15.
6. Murdoch I., Turpin S., Johnston B. et al. Geriatric Emergencies // John Wiley & Sons. — 2014. — P. 112.
7. Duffy V., Lightner N. Advances in Human Aspects of Healthcare // AHFE Conference. — 2014. — P. 574.
8. Падения и переломы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации РАГГ. — МЗ РФ, 2020. — С. 93
9. Ткачева О.Н., Бабенко И.В., Воробьева Н.М. и др. Современная гериатрия для врачей первичного звена: методическое пособие для врачей первичного звена здравоохранения. — М.: Прометей, 2021. — 172 с.
10. Tinetti M.E. Preventing falls in elderly persons // New England Journal of Medicine. — 2003. — Vol. 348. — P. 42–49.

11. Ильина Е.С., Богова О.Т., Синицина И.И. и др. Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией // Нервно-мышечные болезни. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 19–27.

12. Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М., и др. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. — 2019. — № 3. — С. 5–13.

13. Rubenstein L.Z. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention // Age Ageing. — 2006. — Vol. 35. — P. 37–41.

14. Ясенская М.А., Андрев Л. Частота, причины и профилактика падений у пожилых в учреждениях долговременного ухода РФ // Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник. — 2019. — Вып. 17: Социальное обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов трудоспособного возраста. — С. 189–202.

15. Garin N., Olaya B., Moneta M.V. et al. Impact of multimorbidity on disability and quality of life in the Spanish older population // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (11). — P. e111498.

16. Sibley K.M., Voth J., Munce S.E. et al. Chronic disease and falls in community dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions // BMC Geriatr. — 2014. — Vol. 14. — P. 22.

17. Евстигнеева Л.П. Немедикаментозные методы лечения остеопороза // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 32. — С. 73–79.

18. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. — 2018. — Т. 24, № 1. — С. 155–168.

19. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the updated American Geriatrics Society. British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons // J Am Geriatr Soc. — 2011. — Vol. 59 (1). — P. 148–157.

20. Stubbs B., Binnekade T., Eggermont L. et al. Pain and the risk for falls in community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis // Arch Phys Med Rehabil. — 2014. — Vol. 95 (1). — P. 175–187.e9.

21. Pasquetti P., Apicella P., Magnoni G. Pathogenesis and treatment of falls in elderly // Clin Cases Miner Bone Metab. — 2014. — Vol. 11 (3). — P. 222–225.

22. Mathias S., Nayak U.S.L., Isaacs. Balance in the elderly patient: The «Get-up and Go» test // Arch Phys Med Rehabil. — 1986. — № 67. — P. 387.

23. Morse J.M., Morse R.M., Tylko S. Development of a scale to identify the fall-prone patient // Can J Aging. — 1989. — Vol. 8 (4). — P. 366–377.

24. Inouye S.K., van Dyck C.H., Alessi C.A. et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium // Ann Intern Med. — 1990. — Vol. 113 (12). — P. 941–948.

25. Wei L., Fearing M., Sternberg E., Inouye S. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage // J Am Geriatr Soc. — 2008. — Vol. 56 (5). — P. 823–883.

26. Sillner A.Y., Holle C.L., Rudolph J.L. The Overlap Between Falls and Delirium in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review // Clin Geriatr Med. — 2019. — Vol. 35 (2). — P. 221–236.

27. Moncada L.V.V., Mire L.G. Preventing Falls in Older Person s // Am Fam Physician. — 2017. — Vol. 96 (4). — P. 240–247.

28. Kingston P., Jones M., Lally F. et al. Older people and falls: A randomized controlled trial of a health visitor (HV) intervention // Rev Clin Gerontol. — 2001. — Vol. 11. — P. 209–214.

29. Bloch F., Thibaud M., Tournoux-Facon C. et al. Estimation of the risk factors for falls in the elderly: can meta-analysis provide a valid answer? // Geriatr Gerontol Int. — 2013. — Vol. 13 (2). — P. 250–263.

30. Montero-Odasso M., Sarquis-Adamson Y., Song H.Y. et al. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study // J Am Geriatr Soc. — 2019. — Vol. 67 (6). — P. 1182–1188.

31. de Vries M., Seppala L.J., Daams J.G. et al. EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs // J Am Med Dir Assoc. — 2018. — Vol. 19 (4). — P. 371.e1–371.e9.

32. Seppala L.J., van de Glind E.M.M., Daams J.G., et al. EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others // J Am Med Dir Assoc. — 2018. — Vol. 19 (4). — P. 372.e1–372.e8.

33. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls // Geriatr Gerontol Int. — 2017. — Vol. 17 (3). — P. 463–470.

34. Ruxton K., Woodman R.J., Mangoni A.A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and metaanalysis // Br J Clin Pharmacol. — 2015. — Vol. 80 (2). — P. 209–220.



35. Treves N., Perlman A., Kolenberg Geron L. et al. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Age Ageing*. — 2018. — Vol. 47 (2). — P. 201–208.
36. Zang G. Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: a systematic review and metaanalysis // *J Int Med Res*. — 2013. — Vol. 41 (5). — P. 1408–1417.
37. Mol A., Reijnierse E.M., Bui Hoang P.T.S. et al. Orthostatic hypotension and physical functioning in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res Rev*. — 2018. — Vol. 48. — P. 122–144.
38. Mol A., Bui Hoang P.T.S., Sharmin S., Reijnierse E.M., van Wezel R.J.A., Meskers C.G.M., Maier A.B. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. — 2019. — Vol. 20 (5). — P. 589–597.e5.
39. Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J. et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2012. — Vol. 9. — CD 007146
40. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V. et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2014. — Vol. 99 (11). — P. 4336–4345.
41. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2009. — Vol. 339. — P. b3692.
42. Wu H., Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Orthopade*. — 2017. — Vol. 46 (9). — P. 729–736.
43. Tricco A.C., Thomas S.M., Veroniki A.A., Hamid J.S., Cogo E., Striffler L., Khan P.A., Robson R., Sibley K.M., MacDonald H., Riva J.J., Thavorn K., Wilson C., Holroyd-Leduc J., Kerr G.D., Feldman F., Majumdar S.R., Jaglal S.B., Hui W., Straus S.E. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. — 2017 Nov 7. — Vol. 318 (17). — P. 1687–1699.
44. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W., Suppan K., Fahrleitner-Pammer A., Dobnig H. Effects of a longterm vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals // *Osteoporos Int*. — 2009. — Vol. 20 (2). — P. 315–322.
45. Honvo G., Bruyère O., Geerinck A., Veronese N., Reginster J.-Y. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials // *Adv Ther*. — 2019.
46. Kongtharvonskul J., Anothaisintawee T., McEvoy M., Attia J., Woratanarat P., Thakkinian A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Med Res*. — 2015. — Vol. 20 (1). — P. 24.
47. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Leeb B.F., Maheu E., Martel-Pelletier J., Monfort J., Pelletier J.-P., Rizzoli R., Reginster Jean-Yves. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO // *Drugs Aging*. — 2016. — Vol. 33. — P. 75–85.

УДК 616.24-001

Л.В. ВАСИЛЬЕВА, М.И. ТАЛЫКОВА, Е.В. ГОСТЕВА, В.И. ЗОЛОЕДОВ, Л.В. УЛЬЯНОВА, Е.Ю. СУСЛОВА
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

Влияние анемии на течение хронической обструктивной болезни легких

Контактная информация:

Суслова Екатерина Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7-951-567-02-12, e-mail: suslova_ekaterina2502@mail.ru

В работе представлены результаты обследования 92 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с целью выявления анемического синдрома. Анемия как системное проявление заболевания диагностирована у 29% больных. Установлено, что у женщин этот синдром развивается существенно чаще и в более ранние сроки, чем у мужчин, больных ХОБЛ. Анемия по морфологии эритроцитов и по степени насыщения железом у большинства пациентов — нормоцитарная гипохромная. По результатам исследования выявлены значимые клинические особенности течения ХОБЛ у больных с анемическим синдромом: анемия значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, при той же степени бронхиальной обструкции, что и больные мужского пола, женщины чаще страдают нарушением самочувствия и нуждаются в более частых госпитализациях.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, клинические особенности, гендерные отличия.

(Для цитирования: Васильева Л.В., Талыкова М.И., Гостева Е.В., Золоедов В.И., Ульянова Л.В., Суслова Е.Ю. Влияние анемии на течение хронической обструктивной болезни легких. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 105–108)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-105-108

L.V. VASILYEVA, M.I. TALYKOVA, E.V. GOSTEVA, V.I. ZOLOEDOV, L.V. ULYANOVA, E.YU. SUSLOVA
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Influence of anemia on the course of chronic obstructive pulmonary disease

Contact details:

Suslova E.Yu. — PhD (medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Address: 10 Studencheskaya St., Voronezh, Russian Federation, 394036, tel.: +7-951-567-02-12, e-mail: suslova_ekaterina2502@mail.ru

The study presents the results of examination of 92 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) aimed at identifying anemic syndrome. Anemia as a systemic manifestation of the disease was diagnosed in 29% of patients. It was found that in women this syndrome develops significantly more often and at an earlier stage than in men. By the erythrocytes morphology and the degree of iron saturation, anemia was normocytic and hypochromic in most patients. Reliable clinical features of the COPD course in patients with anemic syndrome were identified: anemia significantly worsens the condition of patients, mostly females, who often complain of shortness of breath; with the same degree of bronchial obstruction as male patients, women often suffer from impaired health and more frequently need hospital treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia, clinical features, gender differences.

(For citation: Vasilyeva L.V., Talykova M.I., Gosteva E.V., Zoloevov V.I., Ulyanova L.V., Suslova E.Yu. Influence of anemia on the course of chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 105–108)

Современная концепция ХОБЛ трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [1–5]. В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления [6–8]. Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. [9]. В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения больных идет поиск новых направлений диагностики и лечения этого тяжелого заболевания и его системных проявлений. Одним из вариантов системного поражения при ХОБЛ является формирование анемии. Нозология традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия нередко встречается у больных при данной патологии [10, 11]. Эритроциты подвергаются модификации морфологических и функциональных параметров, таких как перестройка цитоскелета, ультраструктурные изменения, при этом клетки показывают уменьшенную устойчивость к экзогенному оксидативному стрессу, эритроцитоз сменяется анемией. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин. Анемия вызывает комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Феномен анемии при хронической обструктивной болезни легких мало изучен. Гендерные аспекты анемии при этом заболевании практически не исследованы. Вместе с тем в настоящее время распространенность заболевания почти одинакова среди женщин и мужчин [1, 5]. По прогнозам многих мировых исследователей, отмеченный в последние десятилетия повсеместный рост смертности от ХОБЛ среди лиц женского пола в ближайшее время, вероятно, будет продолжать расти и опережать тот же показатель среди лиц мужского пола [12].

Цель исследования — изучить гендерные различия и клинические особенности течения ХОБЛ с синдромом анемии.

Материал и методы

Обследованы 92 больных с установленным диагнозом ХОБЛ II–III стадии в периоде обострения, из них 43 женщины и 49 мужчин. Разделение больных по стадиям заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией, приведенной в международной программе (GOLD, последнего пересмотра). Согласно этой классификации, II стадия диагностирована у 69 человек (из них 29 женщин и 40 мужчин), III стадия ХОБЛ верифицирована у 23 пациентов (14 женщин и 9 мужчин). Средний возраст больных составил 67,1 (6,9) лет. Критериями включения из исследования были: наличие хронической почечной недостаточности, больные с установленными источниками кровотечения (осложнения язвенной болезни, неспецифический язвенный колит) и ранее диагностированные истинные анемии (мегалобластные, апластические, гемолитические).

Больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование согласно протоколу стационарного исследования больных ХОБЛ. Для изучения анемического синдрома определяли коли-

чество и морфологию эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, MCH (среднее содержание гемоглобина), MCV (средний объем эритроцита) на гемоанализаторе, исследовали концентрацию сывороточного железа. Анемия была определена при параметре гемоглобина < 14 g/dl для мужчин и < 12 g/dl — для женщин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Excel Microsoft, Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)) и среднего значения $\pm$ SD. Сравнение проводили с использованием критерия рангов Вилкоксона, для независимых групп — теста Манна — Уитни. Взаимосвязь между показателями изучали с применением критерия Спирмена и линейного регрессионного анализа. Статистически значимыми считали данные при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом при Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко, и на его проведение получено индивидуальное информированное согласие пациентов.

Результаты

В результате проведенного исследования установлено, что длительность ХОБЛ у мужчин и женщин в среднем не отличалась и составляла 13 (5,1) лет, но при этом синдром анемии достоверно чаще формировался у больных старшего возраста.

Анемия диагностирована у 26 больных ХОБЛ (28,3%): у 15 женщин (34,9%) и у 11 мужчин (22,4%), при этом возраст у женщин, больных хронической обструктивной болезнью легких, в среднем был на 6,1 (0,9) лет моложе, чем у мужчин с установленным вариантом анемии на фоне ХОБЛ. Анемия была нормоцитарной гипохромной у 16 больных (61,5%) и у 10 (38,5%) больных нормоцитарной, нормохромной, количество ретикулоцитов не изменялось.

Клинико-лабораторные показатели у больных ХОБЛ с анемией и без нее были различными, полученные результаты приведены в табл. 1.

Дисперсионный анализ позволил выявить достоверную тесную взаимосвязь сопутствующей анемии с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,01$), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (IL-6) (табл. 1). В группе всех пациентов ХОБЛ обнаружена высокая обратная корреляция между параметрами гемоглобина и СРБ, ФНО- α , IL-6, что подтверждает связь активности системного воспаления и формирования анемии: $r = -0,28$; $p \leq 0,01$. Анализ клинического течения ХОБЛ и анемии среди пациентов показал, что клиническая картина заболевания у женщин, страдающих ХОБЛ и анемией, отличалась следующими особенностями (в сравнении с мужчинами) (табл. 2).

При исследовании функции внешнего дыхания выявлены несущественные различия в значениях ОФВ₁ и ЖЕЛ у мужчин и женщин, $p > 0,05$.

Клинические симптомы анемии: слабость, ограничение физической работоспособности, дефицит массы тела, нарушение настроения, когнитивных функций у пациентов с хроническими заболеваниями маскируются основными симптомами болезни, что затрудняет своевременную диагностику анемического синдрома. Физические параметры больных ХОБЛ с анемией не отличаются от пациентов

Таблица 1. Особенности клинико-лабораторного статуса больных ХОБЛ с анемией (Ме (Q1; Q3))
Table 1. Features of clinical-laboratory status of COPD patients with anemia (Me (Q1; Q3))

Параметры	Больные ХОБЛ с анемией (n = 26)	Больные ХОБ без анемии (n = 66)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	23,2 (22,5;23,8)	23,8 (21,8;26)	0,7
Гемоглобин, g/dL	11,9 (11,4;12,5)	14,7 (13,8;15)	0,01
Гематокрит	32 (29;35)	44 (40; 46)	0,01
Эритроциты, n x 10 ¹² /л	4,09 (3,84;4,2)	4,85 (4,69;5,07)	0,05
СРБ, мг/л	12 (11,7;12,3)	8 (7,8;8,2)	0,01
ФНО-α, пг/мл	15.05 (12,1;18,3)	4,81 (3,9;5,8)	0,001
IL-6, пг/мл	22,48 (18,2;26,7)	16,2 (14,7;18,02)	0,001

Таблица 2. Различия в симптомах и параметрах ХОБЛ с анемией у мужчин и женщин
Table 2. Differences in COPD with anemia symptoms and parameters in men and women

Симптом	Пол м (n = 11)		Пол ж (n = 16)		p
	n	%	n	%	
Одышка	7,4	63,6	14	87,5	p ≤ 0,05
Хронический кашель	8	72,7	15	93,8	p ≤ 0,05
Выделение мокроты	9	81,8	12	75	p ≥ 0,05
Беспокойство и усталость	7	63,6	14	87,5	p ≤ 0,05
Частота госпитализаций	2,1 в год		3,6 в год		p ≤ 0,05

Таблица 3. Параметры одышки у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ с анемией с учетом пола по шкале Борга, М (SD)
Table 3. Parameters of labored breathing in patients with COPD and COPD with anemia with the account of gender by Borg scale, M (SD)

Параметр одышки по шкале Борга	Больные ХОБЛ (n = 66)	Больные ХОБЛ и анемией (n = 26)	p	Больные ХОБЛ и анемией женщины (n = 15)	Больные ХОБЛ и анемией мужчины (n = 11)	p
Одышка (балл)	4,8 (0,9)	6,9 (0,7)	p ≤ 0,05	6,8 (0,7)	4,9 (0,5)	p ≤ 0,05

от пациентов без этого синдрома. Оценка результатов исследования больных ХОБЛ по шкале одышки Борга позволила выявить значимые различия степени выраженности одышки у мужчин и женщин с синдромом анемии и без него (табл. 3).

В целом, у пациентов с ХОБЛ и анемией выраженность одышки была выше, чем в группе больных без анемии. При этом существенно различны и гендерные особенности выраженности одышки: у женщин, больных ХОБЛ, в среднем параметр одышки оценивался достоверно выше, чем у мужчин, и составил 6,8 (0,7) больных ($p \leq 0,05$). По результатам исследования получены достоверные отличия по интенсивности кашля и частоте госпитализаций ($p < 0,05$). Женщины чаще нуждались в стационарной помощи, но при этом гендерных отличий по параметрам внешнего дыхания и выделению мокроты у больных анемией и ХОБЛ не установлено.

Выводы

Частота анемии у больных ХОБЛ составляет 28,3%. Наличие анемии коррелирует с параметрами спирометрии и связано с более тяжелыми клиническими проявлениями ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о поздней диагностике анемического синдрома у больных и отсутствии необходимого комплексного лечения. У женщин этот синдром развивается достоверно чаще и в более ранние сроки, чем у мужчин, что отражает общемировую тенденцию по возрастанию заболеваемости ХОБЛ у лиц женского пола. Анемия по морфологии эритроцитов и по степени насыщения железом у большинства пациентов нормоцитарная и гипохромная, без изменения количества ретикулоцитов. Физические параметры больных ХОБЛ с анемией не отличаются от пациентов без этого синдрома, но показатели гемограммы имеют достоверные отличия и коррелируют с показателями системного воспаления.

Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, при той же степени бронхиальной обструкции, что и больные мужского пола. Женщины чаще страдают нарушением самочувствия, общего состояния, быстро устают и нуждаются в более частых госпитализациях.

Васильева Л.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>

Талыкова М.И.

<https://orcid.org/0000-0002-1579-5905>

Ульянова Л.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7994-7808>

Гостева Е.В.

<https://orcid.org/0000-0002-87771-2558>

Золотев В.И.

<https://orcid.org/0000-0002-5407-0384>

Суслова Е.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-6314-0962>

Литература

1. Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2017. — № 27 (2). — С. 274–282.
2. Дворецкий Л.И. Анемия у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? // Пульмонология. — 2012. — № 2. — С. 5–11.
3. Евсейчик Е.С., Потапова И.И. Хроническая обструктивная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению с учетом коморбидности: практическое пособие для врачей. — Гомель, 2019. — 24 с.
4. Никитин В.А., Стародубцева И.А., Васильева Л.В. и др. Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90, № 1. — С. 27–30.
5. Респираторная медицина: руководство. В 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтеппа, 2017. — Т. 1. — 640 с.
6. Calzetta L., Ritondo B.L., de Marco P. et al. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies // Expert Rev Respir. Med. — 2021. — Vol. 15 (1). — P. 143–152.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2020. — URL: <https://goldcopd.org/>
8. Jacobs S.S., Krishnan J.A., Lederer D.J. et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2020. — Vol. 202 (10). — P. 121–141.
9. Sandelowsky H., Natalishvili N., Krakau I., Modin S.B., Nager A. COPD management by Swedish general practitioners — baseline results of the PRIMAIR study // Scand. J. Prim. Health Care. — 2018. — Vol. 36 (1). — P. 5–13.
10. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J. et al., Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate / Umeclidinium / Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2020. — Vol. 201 (12). — P. 1508–1516.
11. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2017. — Vol. 196 (4). — P. 438–446.
12. Matsunaga K., Oishi K., Miravittles et al. Time to Revise COPD Treatment Algorithm. Int // J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2019. — Vol. 14. — P. 2229–2234.

УДК 616.1

В.М. ЯКУБОВА¹, О.В. БУЛАШОВА¹, М.А. СОБАНОВА², Е.В. ХАЗОВА¹¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Городская клиническая больница № 7, г. Казань

Вероятность желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких

Контактная информация:

Якубова Виолетта Маратовна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-906-324-73-47, **e-mail:** sunny.gazizyanova@list.ru

Желудочковые аритмии, в том числе экстрасистолия, относятся к ведущим причинам развития внезапной сердечной смерти, в том числе у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, поэтому идентификация желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) высоких градаций, а также прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) данной группы пациентов остаются приоритетными задачами кардиологии.

Цель исследования — разработать интегративную модель вероятности желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. В исследование включены 134 пациента с ХСН и ИБС, из которых 67 в сочетании с ХОБЛ (1 и 2 группы). Всем проводились тест ходьбы за 6 мин, оценка клинического состояния по шкале (ШОКС), оценка качества жизни по Миннесотской шкале, исследование функции дыхания, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). В работе использовалась классификация желудочковых экстрасистол по Ryan M. в модификации McKenna W. (1975). Желудочковые экстрасистолы 3А градации и выше расценивались как экстрасистолы высоких градаций. Для разработки модели прогнозирования желудочковых экстрасистол применялся метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. Исследуемые группы значимо не различались по функциональному классу (ФК) ХСН, результатам теста ходьбы, гендерному признаку. Среднее количество ЖЭ в группе ХСН без ХОБЛ составило 7 [0; 232,0] в сутки, при ХСН в сочетании с ХОБЛ — 27 [2,0; 292,0], ($p = 0,14$). Наджелудочковых экстрасистол было при ХСН — 68 [15,0; 419,0], при ХСН в сочетании с ХОБЛ — 35,5 [13,0; 184,0], ($p = 0,44$). При ХСН в сочетании с ХОБЛ было меньше больных без ЖЭ ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,018$). В группе ХСН выявлены корреляции количества ЖЭ с эхокардиографическими параметрами: конечным диастолическим объемом (КДО), ($r = 0,51$, $p < 0,05$), конечным систолическим объемом (КСО), ($r = 0,54$, $p < 0,05$), конечным диастолическим размером (КДР), ($r = 0,36$, $p < 0,05$), конечным систолическим размером (КСР), ($r = 0,51$, $p < 0,05$), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ($r = -0,52$, $p < 0,05$), массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ), ($r = 0,52$, $p < 0,05$). В группе ХСН в сочетании с ХОБЛ обнаружены корреляции количества ЖЭ не только с эхокардиографическими параметрами, но и с параметрами спирометрии. Согласно выводам, вклад в прогностическую модель у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ вносят ОФВ1 ($p = 0,004$, Вальд = 8,22) и КДО ($p = 0,027$, Вальд = 4,90). **Выводы.** Результаты исследования продемонстрировали, что при ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ предикторы возникновения ЖЭ высоких градаций различны. Так, при ХСН без коморбидной патологии ЖЭ взаимосвязана с мужским полом, КДР и КДО, КСР и КСО, ММЛЖ, ФВЛЖ. При сочетании ХСН с ХОБЛ ЖЭ ассоциирована не только с параметрами эхокардиографии, мужским полом и возрастом, но и характеристиками дыхательной функции по данным спирометрии, что может влиять на прогноз наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: желудочковые экстрасистолы, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

(Для цитирования: Якубова В.М., Булашова О.В., Собанова М.А., Хазова Е.В. Вероятность желудочковой экстрасистолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 109–116)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-109-116

V.M. YAKUBOVA¹, O.V. BULASHOVA¹, M.A. SOBANOVA², E.V. KHAZOVA¹¹Kazan State Medical University, Kazan²Municipal Clinical Hospital No. 7, Kazan

Probability of high-grade ventricular extrasystoles in patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease

Контактная информация:

Yakubova V.M. — PhD (medicine), Assistant Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after Prof. S.S. Zimnitskiy

Адрес: 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: +7-906-324-73-47, e-mail: sunny.gazizyanova@list.ru

Ventricular arrhythmias, including extrasystoles, are among the leading causes of sudden cardiac death, including in patients with chronic heart failure, therefore, the identification of ventricular extrasystoles (VE) of high gradations, as well as the prediction of adverse cardiovascular events (ACE) in this group of patients remain the priority tasks of cardiology.

The purpose — to develop an integrative model of the probability of high-grade ventricular extrasystoles in patients with chronic heart failure (CHF) in association with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. 134 patients with CHF and ischemic heart disease were included, 67 of them also suffering from COPD (groups 1 and 2). All patients underwent the following examinations: 6-minute walking test, assessment of clinical status, assessment of life quality by Minnesota scale, examination of respiratory function, echocardiography, and daily electrocardiogram monitoring. The classification of ventricular extrasystoles by Ryan M. (1975) in McKenna W. modification was used. Ventricular extrasystoles grade IIIA and higher were classified as high grade extrasystoles. To develop a model for predicting high-grade ventricular extrasystoles, the method of binary logistic regression was used.

Results. No significant differences were found for functional class (FC) of CHF, walking test results, and gender. The average number of VE in the CHF group was 7 [0; 232.0] per day, while with CHF in combination with COPD — 27 [2.0; 292.0], ($p = 0.142$). The structure in the patients with CHF differed from those with CHF combined with COPD. So, in the CHF group, there was no VE in 30 people (44.8%), grade 1–2 was observed in 17 people (25.4%), grade 3A and higher — in 20 people (29.8%). In patients with CHF in combination with COPD, VE was absent in 17 people (25.4%), grade 1–2 was observed in 22 people (32.8%), 3A and above — in 28 people (41.8%). In patients with CHF in combination with COPD, VE was less often absent ($\chi^2 = 5.54$, $p = 0.018$). In the CHF group, correlations were found between the number of VE and the male gender ($r = -0.31$, $p < 0.05$), age ($r = 0.30$, $p < 0.05$), end diastolic volume ($r = 0.51$, $p < 0.05$), end systolic volume ($r = 0.54$, $p < 0.05$), end diastolic size ($r = 0.36$, $p < 0.05$), end systolic size ($r = 0.51$, $p < 0.05$), left ventricular ejection fraction ($r = -0.52$, $p < 0.05$), and left ventricle myocardium mass ($r = 0.52$, $p < 0.05$). In the CHF group in combination with COPD, correlations were different. We found correlations between the number of premature ventricular contractions and male gender ($r = -0.34$, $p < 0.05$), forced expiratory volume in the first second ($r = -0.34$, $p < 0.05$), forced vital capacity of the lungs ($r = -0.27$, $p < 0.05$), minute volumetric velocities during exhalation of 25% ($r = -0.25$, $p < 0.05$) and 50% ($r = -0.31$, $p < 0.05$), end diastolic size ($r = 0.43$, $p < 0.05$), end systolic size ($r = 0.50$, $p < 0.05$), and left atrial size ($r = 0.29$, $p < 0.05$). According to the obtained data, in the CHF with COPD group, the predictors of high grade VE are of forced expiratory volume in the first second ($p = 0.004$, Wald = 8,22) and the end diastolic size of the left ventricle ($p = 0.027$, Wald = 4,90).

The results of the study demonstrated that in CHF and CHF in combination with COPD, the predictors of high grade ventricular extrasystoles are different. Thus, in CHF, the parameters of echocardiography are interrelated to a greater extent with ventricular extrasystoles, and in the combination of CHF and COPD, spirometry parameters, which probably leads to unfavorable outcomes and requires an integral approach to patient management tactics and stratification of the risk of adverse events.

(For citation: Yakubova V.M., Bulashova O.V., Sobanova M.A., Khazova E.V. Probability of high-grade ventricular extrasystoles in patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2022. T. 20, № 7, P. 109–116)

Исследования последних десятилетий демонстрируют рост заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХНС), что связывают с увеличением продолжительности жизни и с частым сочетанием ХНС с другими заболеваниями и синдромами [1–3]. В этиологии ХНС преобладает ишемическая болезнь сердца, которая часто сочетается с артериальной гипертензией (95,5%) и с сахарным диабетом, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Непосредственной причиной сердечной недостаточности в отсутствие ИБС может быть ХОБЛ, в 13% случаев именно она приводит к ее развитию [4]. Частота ХОБЛ в популяции достаточно широка у мужчин — 11,8%, у женщин — 8,5% [5]. В исследовании пациентов из 12 регионов России (n = 7164) частота ХОБЛ среди лиц среднего возраста составила 21,8% [6].

Одной из причин низкой выживаемости пациентов с ХНС признается внезапная сердечная смерть (ВСС), обусловленная остановкой сердца, часто с предшествующей желудочковой экстрасистолой [7]. То же наблюдается и при ишемической болезни сердца [8]. Вопрос о предикторах внезапной сердечной смерти назван в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г. «философским камнем» аритмологии. Факторы, влияющие на возникновение ВСС, весьма гетерогенны и могут быть обусловлены как генетическими, так и электрическими, механическими процессами в миокарде [9]. Установлено, что старший возраст, высокое артериальное давление и курение ассоциируются с высокой градацией экстрасистол [10]. Желудочковые экстрасистолы нередко выявляются у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе во время проведения эндоваскулярных процедур. Как правило, редкая ЖЭ не влияет на гемодинамику и не всегда требует специфического лечения. Однако затяжная аритмия с нарастанием суточного количества ЖЭ может быть индикатором прогрессирующей ишемии миокарда и являться показанием к повторной реваскуляризации [11].

Хроническая обструктивная болезнь легких часто сопутствует ИБС и ХНС и сопровождается дыхательной дисфункцией, усиливая гипоксию органов и тканей, что негативно сказывается на функционировании миокарда, усугубляя ишемию, способствуя развитию желудочковой экстрасистолы. При ХОБЛ с хроническим легочным сердцем желудочковые аритмии идентифицируются у 48–74% пациентов госпитального регистра, в 68–93% это ЖЭ высоких градаций, что позволяет считать ЖЭ маркером неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза [12]. Тяжелое течение ХОБЛ (по GOLD III–IV) ассоциируется с желудочковой экстрасистолой в 91% в случаях преобладания ЖЭ по типу бигеминии. У амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ при желудочковой экстрасистолы преобладают одиночные экстрасистолы (68%), при ремиссии одиночные ЖЭ регистрируются в 76% [13]. Даже такая распространенная аритмия, как фибрилляция предсердий, встречается при ХОБЛ значительно реже (19%), [14]. Выявление предикторов ЖЭ высоких градаций, прогнозирование риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий пациентов с ХНС, в том числе и при ее сочетании с ХОБЛ, являются не простой клинической задачей и требуют комплексного решения с учетом клинических характеристик как сердечно-сосудистой, так и дыхательной систем.

Цель исследования — разработать интегративную модель вероятности желудочковой экста-

систолии высоких градаций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью легких.

Материал и методы

Согласно критериям включения / исключения было отобрано 134 пациента с ХНС, которые были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с ХНС без ХОБЛ (n = 67), 2-я — с ХНС в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (n = 67). Все пациенты подписывали информированное согласие на исследование. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза стабильной ХНС и/или ХОБЛ, отсутствие синдрома дисфункции синусового узла, нарушений атриовентрикулярной проводимости, психоорганических заболеваний. В исследовании не были включены пациенты с ХНС на фоне врожденных и приобретенных пороков сердца, с воспалительными заболеваниями миокарда, эндокарда и эпикарда; с декомпенсацией ХНС (наличие симптомов / признаков ХНС в последний 1 месяц), с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, с выраженными нарушениями почечной, печеночной функций. В 1 группе (ХНС) было 44,8% женщин и 55,2% мужчин; в 2 — 70,1% мужчин и 29,1% женщин. Возраст значимо не различался: 1 группа — $64,77 \pm 10,67$ лет, с ХНС в сочетании с ХОБЛ — $67,70 \pm 9,08$ лет. Причиной ХНС у всех пациентов была ИБС, у 88,1% 1 группы и у 79,1% 2-й в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Исследуемые группы были сопоставимы по функциональному классу (ФК) ХНС: в 1 группе к I–II ФК относились 43,3%, к III–IV — 56,7%, тогда как в 2-й — 40,3 и 59,7% соответственно. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (ХНСсФВ ЛЖ) чаще наблюдалась при ХНС в сочетании с ХОБЛ — 82,1%, чем без коморбиды — 65,7% (p = 0,03); с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в 1 группе — 16,4%, во 2-й — 11,9%; с низкой ФВ ЛЖ (ХНС с нФВЛЖ) в 1 группе — 17,9%, во 2-й — 6% (p = 0,059). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась по критериям GOLD на основании данных исследования дыхательной функции. К ХОБЛ средней тяжести отнесены 56,7%, остальные — к ХОБЛ тяжелого течения. Все пациенты с ХОБЛ получали лечение антихолинергическими препаратами (26,9%), длительно действующими бета-агонистами (26,9%), а также комбинацией препаратов формотерола будесонидом (35,8%) или формотерола с будесонидом и тиотропиума бромидом (10,4%). Определялись одышка по шкале modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC), а также клинические симптомы по Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (CAT) и Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ). Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Пациентам с ХНС проводились оценка клинического состояния по ШОКС, тест ходьбы в течение 6 мин, спирометрия. За референсные значения принимали параметры Федеральных клинических рекомендаций по использованию спирометрии. Определялся тип дыхательной дисфункции: обструктивный диагностировался при $ОФВ_1 < 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$; рестриктивный — при $ФЖЕЛ < 80\%$, $ОФВ_1 < 80\%$ и смешанный — при сочетании обструктивных и рестриктивных нарушений [15]. При эхокардиографии на аппарате HP-SONOS-5500 изучали величину ФВ ЛЖ, КСО, КДО, КСР и КДР, толщины

межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (МЖП и ЗСЛЖ), размеров левого предсердия и правого желудочка (РЛП, РПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ, ИММЛЖ). Количество желудочковых (ЖЭ) получали по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. Градация ЖЭ основывалась на классификации Ryan M. в модификации McKenna W. (1975), желудочковые экстрасистолы выше 3А класса считались экстрасистолами высоких градаций.

Статистический анализ

Результаты исследования обрабатывались с применением программ Statistica 10.0 (анализ на нормальность распределения, корреляционный анализ, сравнение показателей по качественному или количественному признакам) и SPSS 20.0 (выстраивалась модель бинарной логистической регрессии). Выборочные совокупности обеих групп проверялись на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро — Уилка. Качественные признаки описаны как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение M (SD) в случаях Гауссовского распределения. При распределении, отличном от нормального, учитывали медиану (Me) и 25 и 75% перцентили ((Me (Q1; Q3)). Качественные показатели приведены в абсолютных числах и процентах. Сравнительный анализ качественных признаков проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона, количественные показатели изучались при нормальном распределении по t-тесту Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, по критерию Манна — Уитни. Изучение корреляционных взаимосвязей производилось с помощью метода Спирмена. Статистическая значимость результатов определялась при $p < 0,05$. С целью построения модели вероятности развития ЖЭ высоких градаций в зависимости от клинических параметров, результатов спирометрии и эхокардиоскопии был применен метод бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Интегральные характеристики клинических вариантов ХСН, в том числе при наличии ХОБЛ приведены в табл. 1. Различий в распределении пациентов по ФК ХСН выявлено не было. Пациенты с ХСН и ХОБЛ отличались распространенностью курения, высокой частотой сердечных сокращений ($p = 0,0001$, $p = 0,023$). Значения теста ходьбы были ниже в 2 группе в сравнении с 1-й, но без значимых различий. Пациенты с коморбидной патологией характеризовались худшим качеством жизни (КЖ), но значимых различий показано не было. В исследовании Кароли Н.А. и соавт. (2016) также показана низкая толерантность к физическим нагрузкам при ХСН в сочетании с ХОБЛ ($294,22 \pm 154,79$ м) при сопоставлении с таковой при ХСН ($439,76 \pm 127,16$ м, $p < 0,001$). В более позднем исследовании вышеуказанными авторами было отмечено, что сердечная недостаточность в сочетании с ХОБЛ характеризуется тяжелым течением [16].

По величине ФВ ЛЖ пациенты обеих групп были разделены на 3 подгруппы: с низкой ФВ, их было в 3 раза больше (17,9%) при ХСН, чем при ХСН в сочетании с ХОБЛ (6,0%). Умеренно сниженная ФВ ЛЖ одинаково распространена в обеих группах. У большинства пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ выявлена сохраненная ФВ (82,1%). Данные не про-

тиворечат исследованию Козловой Н.А. (2019), согласно которому у больных артериальной гипертензией ИБС в коморбидности с ХОБЛ в 90% случаев наблюдается ХСН с ФВ и реже умеренно сниженной ФВ ЛЖ [17].

Анализ данных эхокардиографии представлен в табл. 2.

Согласно полученным данным, эхокардиографические параметры пациентов с ХСН значимо не отличались от таковых с ХСН в сочетании с ХОБЛ. В исследовании Фроловой Э.Б. и Яушева М.Ф. (2015) при ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ также отмечено, что КСР, КДР, ФВ ЛЖ не имели существенных отличий от нормальных. Авторами было показано, что систолическое давление в легочной артерии как при ХСН, так и ХСН в сочетании с ХОБЛ было нормальным или несколько увеличенным [18].

Спирометрические параметры отличались при ХСН и ХСН в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. У большинства пациентов с ХСН и ХОБЛ идентифицированы обструктивные нарушения бронхов (61,2%), реже рестриктивные (20,9%) и смешанные (17,9%). Объем форсированного выдоха за первую секунду был ниже при ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами только с ХСН. В группе ХСН и ХОБЛ МОС25, МОС50 и МОС75 были снижены.

По данным, полученным при мониторингировании ЭКГ, в течение суток ЧСС была выше в группе ХСН с ХОБЛ в сравнении с группой только с ХСН ($p = 0,023$). Среднее количество ЖЭ и наджелудочковых экстрасистол при ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ не отличалось ($p = 0,14$; $p = 0,44$ соответственно). Ряд авторов показывают частую встречаемость наджелудочковой экстрасистолии у пациентов с ХОБЛ (48,5 за сутки), в сравнении с ЖЭ (1,5 за сутки) [19].

Структура ЖЭ в группе ХСН отличалась от группы с ХСН в сочетании с ХОБЛ. Так, при ХСН не было ЖЭ у 44,8%, тогда как при ХСН в сочетании с ХОБЛ отсутствовали ЖЭ у 25,4% (рис. 1). У пациентов с ХСН без ХОБЛ реже отсутствуют ЖЭ ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,018$).

При анализе топического расположения экстрасистол отмечено, что при наличии повышенного систолического давления в легочной артерии в обеих группах встречалось сочетание левожелудочковых и правожелудочковых экстрасистол, чаще при ХСН в сочетании с ХОБЛ (32,8%) в сравнении с пациентами только с ХСН (11,9%, $p = 0,007$). У некоторых наблюдалась фибрилляция предсердий (9% при ХСН в сочетании с ХОБЛ и 6% — только при ХСН). Степень тяжести ХОБЛ оказывала существенное влияние на ЖЭ в группе с ХСН и ХОБЛ. При ХОБЛ тяжелого течения количество наджелудочковых экстрасистол составило 40 [14,0; 852,5], при средней тяжести их было меньше — 29,5 [14,5; 127,0; $p = 0,46$]. Желудочковые экстрасистолы при ХСН и ХОБЛ средней тяжести наблюдались значимо реже, составляя 5 [0; 146,25], в сопоставлении с тяжелой ХОБЛ — 161 [7,25; 1549,8], ($p = 0,003$).

Анализ бронхолитической терапии показал, что количество ЖЭ при ХСН и ХОБЛ в зависимости от вида бронхолитической терапии не различалось. Так, при фармакотерапии антихолинергическими препаратами количество ЖЭ — 45,0 [0; 56,0], только длительно действующими бета-агонистами — 67,0 [14,0; 68,0], бета-агонистами + ингаляционными глюкокортикостероидами — 84,0 [58,0; 105,0] и тройной терапии — 78,0 [70,0; 1549]. Данные

согласуются с результатами, полученными Майоровой М.В. и соавт. (2017), которые показали, что бета-агонист индакатерол не увеличивает наджелудочковую и желудочковую экстрасистолии [20].

С целью выявления взаимосвязей между ЖЭ и параметрами спирометрии и эхокардиоскопии проведен корреляционный анализ. В группе ХСН выявлены корреляции между ЖЭС и мужским полом ($r = -0,31$, $p < 0,05$), возрастом ($r = 0,30$, $p < 0,05$), КДО ($r = 0,51$, $p < 0,05$), КСО ($r = 0,54$, $p < 0,05$), КДР ($r = 0,36$, $p < 0,05$), КСР ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ФВ ($r = -0,52$, $p < 0,05$), ММЛЖ ($r = 0,52$, $p < 0,05$). Данные согласуются с исследованием Shinya Yamada et al. (2020), в котором установлено, что у пациентов с высокой градацией ЖЭ часто встречалась низкая ФВ ЛЖ [21]. Ассоциация ЖЭ с мужским полом отмечена в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ЖЭ и профилактике внезапной сердечной смерти [9]. Авторы устанавливают уровень встречаемости ВСС на 100 тыс. у женщин 1,4 и 6,68 у мужчин. В исследованиях также была показана корреляция с возрастом [22, 23].

В группе ХСН в сочетании с ХОБЛ обнаружены связь ЖЭ с мужским полом ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и КДР ($r = 0,43$, $p < 0,05$), КСР ($r = 0,50$, $p < 0,05$), РЛП ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Верифицированы корреляции с параметрами спирометрии: объемом форсированного выдоха за первую секунду ($r = -0,34$, $p < 0,05$), форсированной жизненной емкостью легких ($r = -0,27$, $p < 0,05$), МОС 25% ($r = -0,25$, $p < 0,05$) и МОС 50% ($r = -0,31$, $p < 0,05$), а также класса ЖЭ с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($r = -0,35$) и форсированной жизненной емкостью легких ($r = -0,25$).

С целью построения интегральной модели выявления вероятности ЖЭ высоких градаций у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ применялся метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных в анализ. Была использована кодировка события: в случае если ЖЭ высоких градаций встречались, то событие отмечалось как 1, если были ЖЭ единичные или отсутствовали, то равнялось 0. Согласно полученным данным, вклад в прогностическую модель у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ вносят объем форсированного выдоха за первую секунду ($p = 0,004$, Вальд = 8,22) и КДР ($p = 0,027$, Вальд = 4,90). Уравнение логистической регрессии для выявления вероятности ЖЭ высоких градаций у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}),$$

$$Z = -1,671 - 0,072 *_{\text{ОФВ1}} + 1,044 *_{\text{КДР}},$$

где p — вероятность экстрасистол высоких градаций.

Достоверность модели по критерию $\chi^2 = 14,84$, $df = 2$, $p < 0,001$; оценка качества модели по R кв. Нэйджелкерка — 0,370. При значении p выше 0,5 трактуется как возникновение ЖЭ высоких градаций.

Выводы

1. Пациенты с ХСН в ассоциации с ХОБЛ отличаются от пациентов только с ХСН высокой частотой встречаемости курения, ускоренной частотой сердечных сокращений, меньшей выраженностью гипертрофии левого желудочка по массе миокарда левого желудочка в сравнении с пациентами только с ХСН.

2. Желудочковые экстрасистолы высоких градаций ассоциируются у пациентов с ХСН без коморби-

да с мужским полом ($r = -0,31$, $p < 0,05$), возрастом ($r = 0,30$, $p < 0,05$), конечным диастолическим ($r = 0,51$, $p < 0,05$), и конечным систолическим объемами ($r = 0,54$, $p < 0,05$), конечным диастолическим ($r = 0,36$, $p < 0,05$) и конечным систолическим размерами ($r = 0,51$, $p < 0,05$), фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,52$, $p < 0,05$), ММЛЖ ($r = 0,52$, $p < 0,05$). В группе ХСН в сочетании с ХОБЛ ЖЭ коррелирует с мужским полом ($r = -0,34$, $p < 0,05$) и конечным диастолическим ($r = 0,43$, $p < 0,05$) и конечным систолическим размерами ($r = 0,50$, $p < 0,05$), размером левого предсердия ($r = 0,29$, $p < 0,05$); с объемом форсированного выдоха за первую секунду ($r = -0,34$, $p < 0,05$), форсированной жизненной емкостью легких ($r = -0,27$, $p < 0,05$), МОС 25% ($r = -0,25$, $p < 0,05$) и МОС 50% ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

3. У пациентов с ХСН в коморбидности с ХОБЛ чаще встречается сочетание левожелудочковых и правожелудочковых экстрасистол. Тяжелая степень тяжести ХОБЛ усугубляет течение ЖЭ при ХСН, увеличивая их количество ($p = 0,003$).

4. Полученная модель может быть использована для идентификации групп риска возникновения ЖЭС высоких градаций.

Конфликт интересов отсутствует.

Якубова В.М.

<https://orcid.org/0000-0002-5601-8360>

Булашова О.В.

<https://orcid.org/0000-0002-7228-5848>

Хазова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0001-8050-2892>

Список сокращений:

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

КДО — конечный диастолический объем

КДР — конечный диастолический размер

КСО — конечный систолический объем

КСР — конечный систолический размер

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

МПЖ — межпредсердная перегородка

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду

РЛП — размер левого предсердия

РПЖ — размер правого желудочка

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

ССС — сердечно-сосудистые события

ТСЛЖ — толщина стенки левого желудочка

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ФК — функциональный класс

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ШОКС — шкала оценки клинического состояния

ЭКГ — электрокардиограмма

mMRC — modified British Medical Research Council questionnaire (шкала оценки одышки)

CAT — Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (оценка влияния ХОБЛ на здоровье)

CCQ — Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (оценка симптомов ХОБЛ)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ
Table 1. Clinical characteristics of patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease

Характеристики	Изучаемые группы		P
	ХСН (n = 67)	ХСН + ХОБЛ (n = 67)	
Возраст, лет, М (SD)	64,77 (10,67)	67,70 (9,08)	0,43
I–II ФК ХСН, % III–IV ХСН, %	43,3 56,7	40,3 59,7	0,78
Длительность ХСН, гг., Ме [Q1; Q3]	7 [5,0; 10,0]	7 [5,0; 10,0]	0,88
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	31,3	19,4	0,11
Частота курения, %	6,0	59,7	< 0,001
Частота фибрилляции предсердий, %	9,0%	4,5	0,23
Качество жизни, баллы, Ме [Q1; Q3]	38,5 [25,0; 46,0]	41,5 [30,0; 59,0]	0,22
ШОКС, баллы, Ме [Q1; Q3]	5,0 [4,0; 9,0]	6,0 [3,0; 7,0]	0,25
Тест ходьбы, м, Ме [Q1; Q3]	267,65 [153,0; 370,0]	239,83 [170,0; 304,0]	0,25
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]	55,0 [41,0; 59,0]	57,0 [51,0; 59,0]	0,14
ЧСС средняя, уд./мин, М (SD)	70,08 (11,82)	74,93 (12,42)	0,02
ХСН с сФВ ЛЖ, %	65,7	82,1	0,03
ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, %	16,4	11,9	0,23
ХСН с нФВ ЛЖ, %	17,9	6,0	0,05
mMRC, баллы, М (SD)	–	2,35 (0,79)	–
CAT, баллы, М (SD)	–	2,9 (1,18)	–
CCQ, баллы, М (SD)	–	21,5 (7,65)	–
ХОБЛ средней тяжести, %	–	56,7	–
ХОБЛ тяжелое течение, %	–	43,3	–

Примечание: p — статистическая значимость различий параметров с ХСН с и без ХОБЛ; mMRC — modified British Medical Research Council questionnaire (шкала оценки одышки); CAT — Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (оценка влияния ХОБЛ на здоровье); CCQ — Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (оценка симптомов ХОБЛ); сравнение качественных показателей проводили по критерию хи-квадрат, а количественных при распределении, отличном от нормального по критерию Манна — Уитни, при нормальном по критерию Стьюдента.

Note: p — significance of differences of parameters with CHF with and without COPD; mMRC — modified British Medical Research Council questionnaire (scale for short breath estimation); CAT — Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test (estimation of COPD impact on health); CCQ — Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (estimating COPD symptoms); comparison of quantitative indices was carried out with chi-square test, and the qualitative values in other than normal distribution by Mann — Whitney test, in normal distribution by Student test.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры у пациентов с ХСН и ХОБЛ
Table 2. Echocardiographic parameters of patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease

Исучаемые параметры	Исучаемые группы		Р
	ХСН (n = 67)	ХСН + ХОБЛ (n = 67)	
КДР, мм, М (SD)	5,04 (0,86)	4,89 (0,63)	0,45
КСР, мм, М (SD)	3,87 (1,09)	3,53 (0,66)	0,47
КДО, мл, Ме [Q1;Q3]	94,5 [71,0; 154,5]	96,0 [73,5; 108,5]	0,38
КСО, мл, Ме [Q1;Q3]	53 [32,0; 80,0]	46,5 [34,8; 61]	0,42
ФВ ЛЖ, %, М(SD)	51,20 (10,47)	54,55 (7,55)	0,39
РЛП, мм, М(SD)	3,88 (0,54)	3,76 (0,53)	0,49
ИММЛЖ, г/м2, М(SD)	148,91 (52,93)	129,96 (39,03)	0,09
ММЛЖ, г, Ме [Q1;Q3]	286,45 [205,0; 328,0]	261,3 [174,8; 305,8]	0,02
РПЖ, мм, М(SD)	2,60 (0,36)	2,83 (0,73)	0,45
ТСЛЖ, мм, М(SD)	1,12 (0,18)	1,06 (0,18)	0,38
МЖП, мм, М(SD)	1,20 (0,23)	1,14 (0,22)	0,42
СДЛА, мм, М(SD)	32,17 (14,48)	30,60 (11,58)	0,53

Примечание: р — значимость различий параметров с ХСН с и без ХОБЛ; сравнение количественных при распределении, отличном от нормального по критерию Манна — Уитни, при нормальном по критерию Стьюдента.
Note: р — significance of differences of parameters with CHF with and without COPD; comparison of qualitative values in other than normal distribution by Mann — Whitney test, in normal distribution by Student test.

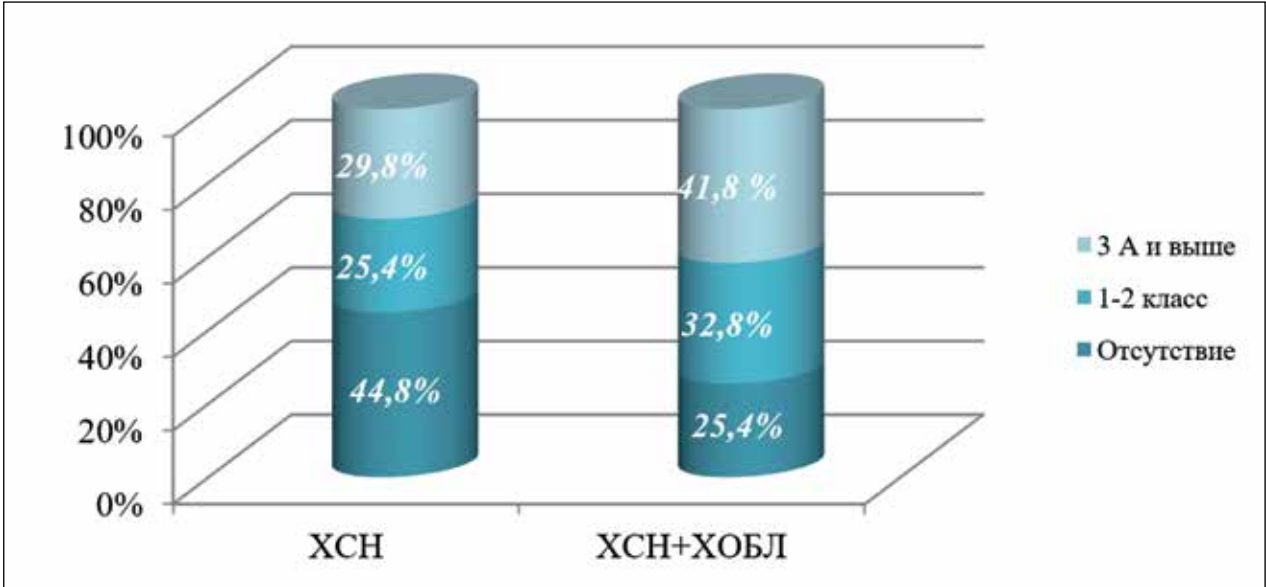


Рисунок 1. Структура желудочковых экстрасистол у пациентов с ХСН и ХСН в сочетании с ХОБЛ
Figure 1. Structure of ventricular extrasystoles in patients with chronic heart failure combined with chronic obstructive pulmonary disease

Литература

1. Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В. Динамика распространенности ХСН и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 гг. // Кардиология. — 2018. — Т. 58, № S2. — С. 25–32.
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что мы сегодня знаем и что должны делать? // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 8. — С. 7–13.
3. Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В. ЭПОХА: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как основные причины ХСН // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 12. — С. 16–20.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58 (S6). — С. 1–164.
5. Lamprecht B., McBurnie M.A., Volmer V.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study // Chest. — 2011. — Vol. 139. — P. 752–763.
6. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation // Int J COPD. — 2014. — Vol. 12. — P. 963–974.
7. Jonathan W. Dukes, Thomas A. Dewland, Eric Vittinghoff et al. Ventricular ectopy as a predictors of heart failure and death // J Am Coll Cardiol. — 2015. — Vol. 66 (2). — P. 101–109.
8. Robert J. Myerburg, M. Juhani Juntilla. Sudden cardiac deaths caused by coronary heart disease // Circulation. — 2012. — Vol. 125 (8). — P. 1043–1052.
9. Silvia G. Priori, Carina Blomstrom-Lundqvist, Andrea Mazzanti. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // European Heart Journal. — 2015. — Vol. 36. — P. 2793–2867.
10. Gregory M. Marcus. Evaluation and management of premature ventricular complexes // Circulation. — 2020. — Vol. 141 (17). — P. 1404–1418.
11. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J 2012. — Vol. 33. — P. 2569–2619.
12. Баздырев Е.Д. и др. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические рекомендации для врачей. — Кемерово, 2012. — 55 с.
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Тихонова Е.В. и др. Влияние различных форм обострения ХОБЛ на частоту и выраженность нарушений ритма сердца у пациентов с ХОБЛ и ИБС // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 5.
14. Акрамова Э.Г. Характеристика нарушений ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. — 2013. — № 2. — С. 41–44.
15. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. — 2014. — № 6. — С. 11–24.
16. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ // Терапия. — 2019. — № 5 (31). — С. 53–56.
17. Козлова Е.В. Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии: дис... канд. мед. наук. — Пермь, 2019.
18. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Особенности систолической функции левого желудочка больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Практическая медицина. — 2015. — Т. 2, № 3. — С. 56–60.
19. Полунина О.С., Уклистая Т.А., Севостьянова И.В. Биохимические и функциональные показатели, обуславливающие развитие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности при хронической обструктивной болезни легких // Успехи современной науки. — 2017. — № 7. — С. 189–193.
20. Майорова М.В., Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н. Особенности ведения больных хронической обструктивной болезнью легких, имеющих различные нарушения ритма // Медицинский альманах. — 2018. — № 1 (52). — С. 101–105.
21. Yamada S, Yoshihisa A, Sato T, et al. Prognostic significance of premature ventricular complex burden on hospitalized patients with heart failure // J Arrhythmia. — 2020. — Vol.36. — P. 134–142.
22. Eckart RE, Shry EA, Burke AP et al. Department of Defense Cardiovascular Death RegistryG. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58. — P. 1254–1261.
23. Van der Werf C., Hendrix A., Birnie E. et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study // Europace. — 2016. — Vol. 18(4). — P. 592–601.



УДК 616.1

Л.С. ЕФРЕМОВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА

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

Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом

Контактная информация:**Ефремова Людмила Сергеевна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней**Адрес:** 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7-903-858-22-00, **e-mail:** ljudmilarogowa@yandex.ru

Актуальность проблемы сочетанного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) обусловлена высокой распространенностью этой коморбидной патологии, частым развитием осложнений и неблагоприятным прогнозом. Патофизиологические механизмы развития ХСН и СД включают целый ряд патологических процессов: нейрогуморальную активацию, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, хронический воспалительный процесс, нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез. В развитии этих процессов принимают участие биомаркеры, определение содержания которых в сыворотке крови пациентов способствует ранней диагностике прогрессирования ХСН у больных СД и развития осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть. В настоящем обзоре систематизированы данные литературы последних лет об основных механизмах развития ХСН и СД и о роли в этих механизмах биомаркеров — альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, фактора некроза опухолей-альфа, фактора роста эндотелия сосудов, факторов роста фибробластов, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы-2, которые могут быть использованы для ранней диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН и СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, патогенез, биомаркеры.

(Для цитирования: Л.С. Ефремова, Л.В. Васильева. Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 117–121)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-117-121

L.S. EFREMOVA, L.V. VASILIEVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh

Role of biomarkers in the pathogenesis of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus

Contact details:**Efremova L.S.** — post-graduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases**Address:** 10 Studentcheskaya St., Voronezh, Russian Federation, 394036, **tel.:** +7-903-858-22-00, **e-mail:** ljudmilarogowa@yandex.ru

The relevance of the problem of the combined course of chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus (DM) is due to the high prevalence of this comorbid pathology, the frequent development of complications and adverse prognosis. Pathophysiological mechanisms of CHF and DM development include a number of pathological processes: neurohumoral activation, endothelial dysfunction, oxidative stress, chronic inflammation, structural and functional disturbance of the extracellular matrix, damaging effect of hyperglycemia, and atherogenesis. Biomarkers are involved in the development of these processes, and determination of their content in the blood serum of patients contributes to the early diagnosis of CHF progression in patients with diabetes and the development of complications such as myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death. This review systematizes recent literature data on the main mechanisms of CHF and DM development and the role of biomarkers in these mechanisms — aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, tumor necrosis factor-alpha, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factors, and lipoprotein-associated phospholipase-2, which can be used for early diagnosis of adverse cardiovascular events in patients with CHF and DM.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus, pathogenesis, biomarkers.

(For citation: Efremova L.S., Vasilieva L.V. Role of biomarkers in the pathogenesis of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 117–121)

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой. Это одна из наиболее частых причин госпитализации, инвалидизации и смертности населения, в том числе трудоспособного возраста. В России распространенность ХСН в популяции составляет от 7 до 10% , этим заболеванием страдают около 9 млн человек [1]. Несмотря на достижения современной медицины, количество пациентов с этой патологией продолжает расти, а прогноз ХСН остается неблагоприятным. В РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной хронической недостаточностью кровообращения — 12% [2]. Существенное влияние на течение и прогноз ХСН оказывают коморбидные состояния, и наиболее значимым из них является сахарный диабет (СД), занимающий наряду с хронической обструктивной болезнью легких 3–4 место среди этиологических факторов ХСН. СД значительно отягощает течение ХСН, одновременно являясь фактором риска ее развития [3].

Эпидемиологические исследования ARIC, DIABHYCAR выявили взаимосвязь гипергликемии и развития ХСН у больных СД: прирост концентрации гликированного гемоглобина на каждые 1% способствовал увеличению риска ХСН на 8%. Негативное влияние ХСН у больных ХСН и СД проявилось 12-кратным увеличением смертности в течение года по сравнению с больными СД без признаков ХСН (36 против 3%) [4].

Клинические исследования CHARM, SAVE, VALIANT показали, что ХСН является предиктором осложнений у пациентов с СД [5]. Изучение патогенетических механизмов сопряженного течения ХСН и СД, выявление роли биомаркеров в развитии этой коморбидной патологии способствуют ранней диагностике прогрессирования ХСН и развития ее осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть.

Патофизиологические механизмы развития и прогрессирования ХСН и СД включают целый ряд патологических процессов и взаимодействий: нейрогуморальную активацию, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, хронический воспалительный процесс, снижение чувствительности тканей к инсулину, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез. В каждом патогенетическом процессе принимают участие биомаркеры, концентрация которых в крови больных изменяется в зависимости от степени выраженности и направленности процесса.

Одним из основных механизмов патогенеза ХСН и СД является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гиперактивация РААС приводит к избыточному воздействию гормонов на регуляцию сердечно-сосудистого гомеостаза, усиленному преобразованию ангиотензина-I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ангиотензин-II, который, в свою очередь, обуславливает гиперпродукцию альдостерона надпочечниками. Повышение продукции альдостерона приводит к нарушению водно-солевого баланса, увеличению внутри- и внесосудистого объема жидкости, развитию процессов фиброза в сердце и других органах, ремоделированию миокарда и коронарных сосудов, усилению эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН [6]. Высокий уровень альдостерона

крови ассоциируется с ухудшением течения и прогноза ХСН [7]. Повышенная концентрация альдостерона в крови приводит к избыточной активации минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует развитию апоптоза кардиомиоцитов и стимулирует синтез коллагена фибробластами, вызывает развитие фиброза миокарда, ремоделирования и диастолической дисфункции миокарда [6, 8].

РААС является одной из главных систем, влияющих на прогрессирование ХСН. С нарастанием тяжести ХСН возрастает активация альдостероновой системы, приводящая в дальнейшем к прогрессирующему нарушению водно-солевого обмена, прогрессирующему фиброзу миокарда, и, как следствие, к ухудшению течения и прогноза ХСН [9]. Развитие осложнений, таких как инфаркт миокарда, и формирование постинфарктной дисфункции миокарда сопровождается нейрогуморальной дисрегуляцией после ишемического повреждения и некроза, нарастанием активации РААС и гиперпродукции альдостерона, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и фиброзированием миокарда [10].

Важным механизмом прогрессирования ХСН при СД является нарушение структурного и функционального состояния внеклеточного матрикса, обусловленное дисбалансом между экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Повышенная экспрессия тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) развивается в ответ на увеличение выработки ММП, вызывающих деструкцию коллагена внеклеточного матрикса. ТИМП-1, ингибируя ММП, способствует усилению синтеза коллагена и его накоплению во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза и ремоделирования миокарда и сосудов [11, 12]. При развитии осложнений, таких как инфаркт миокарда, происходит усиление профибротических процессов с формированием постинфарктного фиброза миокарда, что сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов [13, 14]. У больных СД сывороточные уровни ТИМП-1 более высокие, чем у больных без СД, что связано с повреждающим действием гипергликемии на функцию и метаболизм эндотелиоцитов, кардиомиоцитов и с прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при СД являются факторами, потенцирующими процессы фиброза во внеклеточном матриксе [15].

Механизмы регуляции экспрессии тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1) тесно взаимосвязаны с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) [16]. Повышение уровня ТИМП-1 в крови происходит в ответ на увеличение продукции ММП, что обусловлено гиперэкспрессией ФНО-α у больных ХСН и СД, а гиперэкспрессия ФНО-α, в свою очередь, поддерживается хроническим воспалением у таких больных. По мере нарастания тяжести ХСН у больных СД происходит усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде, приводящих к повышению сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО-α [17]. Повышенный уровень ФНО-α является причиной процессов апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции, способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса [18, 19]. Повышение сывороточного

уровня ФНО-α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН. Усиление секреции ФНО-α способствует прогрессированию атеросклероза при СД, что связано с липидной инфильтрацией сосудистой стенки на фоне оксидативного стресса и гипергликемии, ростом атероматозных бляшек и развитием в дальнейшем сосудистых осложнений [20, 21].

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции прикоморбидности ХСН и СД приводит к увеличению экспрессии проангиогенных факторов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и факторов роста фибробластов (FGF). VEGF является основным регулятором ангиогенеза, и его функционирование тесно взаимосвязано с повышением уровня ФНО-α. VEGF способствует увеличению экспрессии и повышению активности MMP, в результате чего происходит разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, миграция эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство с последующим формированием новой капиллярной сети [22].

В процессе ангиогенеза участвуют и факторы роста фибробластов, из семейства которых наибольшее воздействие на ангиогенез оказывает FGF2, или основной фактор роста фибробластов (bFGF). FGF2 индуцирует экспрессию VEGF, стимулирует продукцию эндотелием MMP, расщепляющих внеклеточный матрикс. FGF2 и VEGF являются синергистами, способствуя неоангиогенезу [23]. При СД гиперпродукция VEGF и FGF2 приводит к формированию новых кровеносных сосудов и к их ремоделированию. Гипоксия, хроническое воспаление, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования способствуют нарушению ангиогенеза и развитию сосудистых осложнений СД. Гиперпродукция VEGF приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек и высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД [24]. При развитии ХСН выявлено снижение уровней VEGF и bFGF в крови по мере прогрессирования ХСН. При неблагоприятном характере течения ХСН выявлен исходно низкий уровень экспрессии VEGF у пациентов обоего пола, а также значимо низкий уровень bFGF у мужчин [25].

Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21 и FGF23 функционируют как эндокринные регуляторы физиологических функций.

FGF19 препятствует развитию и прогрессированию ИБС. Концентрация FGF19 в крови больных ИБС значительно снижена, и выявлена положительная корреляция между уровнем FGF19, концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и адипонектина, препятствующего развитию атеросклероза [26].

FGF21 экспрессируется в эндотелиальных клетках и стимулируется высоким содержанием глюкозы. Усиление экспрессии FGF21 защищает эндотелиоциты от действия NO-синтазы и препятствует развитию эндотелиальной дисфункции. Содержание FGF21 значительно возрастает в крови больных ИБС, страдающих диабетом, гипертонической болезнью, а также при нарушении липидного профиля с преобладанием ЛПНП. Концентрация FGF21 значительно повышается в тканях сердца у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [27]. Повышение концентрации FGF21 в крови при патологии сердечно-сосудистой системы обусловлено компенсаторной реакцией на нарушения угле-

водного и липидного обмена: высокие уровни FGF21 у пациентов связаны с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, ожирением, сахарным диабетом и его осложнениями. На ранних стадиях СД уровень FGF21 в сыворотке крови повышается, что благотворно влияет на сердце. На поздней стадии диабета уровень FGF21 снижается, что способствует поражению сердца при СД [28]. Выявлена корреляция FGF21 с патологическим ангиогенезом и изменением нормальной геометрии сердца при ИБС, СД и ожирении [29]. FGF23 играет существенную роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Содержание FGF23 в крови у мужчин в норме ниже, чем у женщин. В крови пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью уровень FGF23 повышен и положительно коррелирует с содержанием альдостерона и плохим клиническим прогнозом. Чем сильнее нарушена проходимость коронарных сосудов и тяжелее сердечная недостаточность, тем выше в крови концентрация FGF23 [26].

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции у больных ХСН и СД тесно связано с сосудистым воспалением и процессами атерогенеза, в развитии которых важная роль принадлежит липопротеин-ассоциированной фосфолипазе-2 (Лп-ФЛА2). Лп-ФЛА2 участвует в регуляции липидного обмена, в гидролизе фосфолипидов окисленных ЛПНП, в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин, которые оказывают атерогенное действие, повышают экспрессию молекул адгезии и угнетают производство эндотелиального оксида азота [30]. Лизофосфатидилхолин способствует локальному синтезу MMP, разрушающим коллагеновый матрикс атероматозной бляшки и повышающим склонность бляшки к разрыву. Лп-ФЛА2 специфична в отношении сосудистого воспаления, свидетельствует о нестабильности атеросклеротической бляшки и способствует развитию атеросклероза. У больных с ИБС и нарушением углеводного обмена уровень Лп-ФЛА2 положительно коррелирует с общим холестерином, холестерином ЛПНП и коэффициентом атерогенности [31, 32]. У больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, у больных СД 2 типа, у лиц пожилого возраста повышение уровня Лп-ФЛА2 в крови является показателем высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности [33].

Прогрессирование ХСН при СД приводит к развитию структурных и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе, и прежде всего в сердце, что выявляется при эхокардиографическом исследовании: увеличению объемных показателей левого предсердия и левого желудочка, развитию концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда с увеличением показателей массы миокарда и индекса массы миокарда, снижению фракции выброса левого желудочка, нарушение как систолической, так и диастолической функций левого желудочка [34]. Нарушение диастолической функции левого желудочка обусловлено прогрессированием фиброза миокарда за счет избыточного образования и накопления коллагена во внеклеточном матриксе. Снижение систолической функции левого желудочка обусловлено процессами апоптоза и гибели кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза миокарда [35]. В случае развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, снижение фракции выброса определяется еще и

процессами формирования рубцовой ткани на месте некроза миокарда, а у пациентов отмечаются более выраженные изменения структуры и функции сердца.

Происходит и изменение содержания биомаркеров в крови, определение концентрации которых позволяет в ранние сроки диагностировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, своевременно назначить лечение и предотвратить тем самым или минимизировать негативные последствия заболевания. Это, в свою очередь, снижает частоту госпитализации, инвалидизации и смертности пациентов.

Практикующим врачам-терапевтам, кардиологам, эндокринологам необходимо знать основные механизмы развития ХСН и СД, уметь использовать и интерпретировать биомаркеры этой сложной коморбидной патологии для эффективной диагностики и лечения пациентов в условиях стационаров, поликлиник, медицинских центров.

Ефремова Л.С.

<https://orcid.org/0000-0002-8150-4248>

Васильева Л.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>

Литература

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 40–83. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — Т. 58, № 6S. — С. 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475
3. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э. Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 743–748. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-126-743-748
4. Мамедов М.Н., Бондаренко И.З., Мареев Ю.В., Канорский С.Г., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. Новое положение по хронической сердечной недостаточности Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов у больных с сахарным диабетом: комментарии российских экспертов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2018. — № 20. — С. 43–50. DOI: 10.24412/2311-1623-2018-20-43-50
5. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur J Heart Fail. — 2018. — Vol. 20 (5). — P. 853–872. DOI: 10.1002/ehfj11170
6. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 9, № 149. — С. 83–92. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
7. Шевелёв А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Медицинский вестник Юга России. — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 67–73. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
8. Pugliese N.R., Masi S., Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure // Heart Fail. Rev. — 2020. — Vol. 25. — P. 31–42. DOI: 10.1007/s10741-019-09855-5
9. Гостева Е.В., Васильева Л.В., Осипова О.А., Стародубцева И.А., Суслова Е.Ю. Динамическая оценка влияния фармакотерапии на структурно-функциональные показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса с учетом коморбидной патологии // Терапия. — 2021. — Т. 1, № 43. — С. 39–46. DOI: 10.18565/therapy.2021.1.39-46
10. Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона // Consilium Medicum. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260
11. Мясоедова Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Вестник новых медицинских технологий. — 2016. — Т. 23, № 4. — С. 50–53. DOI: 10.12737/23850
12. Toba H., Lindsey M.L. Extracellular matrix roles in cardiorenal fibrosis: Potential therapeutic targets for CVD and CKD in the elderly // Pharmacol. Ther. — 2019. — Vol. 193. — P. 99–120. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.08.014
13. Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы. клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2019. — Т. 4, № 2. — С. 84–94. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94
14. El-Din D.S., Amin A.I., Egiza A.O. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes // Open Access Macedonian J of Med Sciences. — 2018. — Vol. 6 (2). — P. 314–319.
15. Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 10. — С. 39–67. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3967
16. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22. DOI: 10.14427/jirai.2016.2.23
17. Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом // Медицинский альманах. — 2021. — Т. 4, № 69. — С. 48–54.
18. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Малкова М.И. и др. Фактор некроза опухоли а — маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью // Практическая медицина. — 2017. — Т. 2, № 103. — С. 24–27.
19. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: An updated review // Curr Cardiol Rep. — 2018. — Vol. 20 (11). — P. 117. DOI: 10.1007/s11886-018-1067-7
20. Akash M.S.H., Rehman K., Liaquat A. Tumor Necrosis Factor- α : Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus // J. Cell. Biochem. — 2018. — Vol. 119 (1). — P. 105–110. DOI: 10.1002/jcb.26174
21. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // Архив внутренней медицины. — 2020. — Т. 10, № 6. — С. 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
22. Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашева-рова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2019. — № 9. — С. 30–34. — URL: <https://appliedresearch.ru/ru/article/view?id=12846> (дата обращения: 10.03.2022)
23. Melnicovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M., Moldova I.M., Roman A.L., Mihu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // Rom J Morphol Embryol. — 2018. — Vol. 59 (2). — P. 455–467. PMID: 30173249.
24. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2018. — Т. 13, № 3. — С. 96–102. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022
25. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Попова А.А., Андриянова А.В. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2017. — Т. 57, № 10. — С. 20–28. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10039
26. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Рыжак Г.А., Салль Т.С., Трофимова С.В. Факторы роста фибробластов FGF19, FGF21, FGF23 как эндокринные регуляторы физиологических функций и геронпротекторы. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи современной биологии. — 2017. — Т. 137, № 1. — С. 84–99.
27. Phan P., Saikia B.B., Sonnila S., Agrawal S., Alraawi Z., Kumar T.K.S., Iyer S. The Saga of Endocrine FGFs // Cells. — 2021. — Sep. 14. — Vol. 10 (9). — P. 2418. doi: 10.3390/cells10092418
28. Zhang X., Yang L., Xu X., Tang F., Yi P., Qiu B., Hao Y. A review of fibroblast growth factor 21 in diabetic cardiomyopathy // Heart Fail Rev. — 2019. — Vol. 24 (6). — P. 1005–1017. doi: 10.1007/s10741-019-09809-x
29. Прошай Г.А., Ворохобина Н.В., Загарских Е.Ю., Парцерняк С.А., Парцерняк А.С. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2018. — Т. 13, № 1. — С.38–45. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2018.104
30. Османкулова Г.Э., Норузбаева А.М. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // Кардиологический вестник. — 2016. — Т. 11, № 1. — С. 34–37. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.49-50



31. Huang F., Wang K., Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues // *Medicinal Research Reviews*. — 2020. — Vol. 40 (1). — P.79–134. DOI: 10.1002/med.21597

32. Benderly M., Sapir B., Kalter-Leibovici O., Zimlichman R. Lipoprotein associated phospholipase A2, and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease // *Biomarkers*. — 2017. — Vol. 22 (3–4). — P. 219–224. DOI: 10.3109/1354750X.2016.1171910

33. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное

стентирование // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60, № 8. — С. 98–105. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966

34. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11

35. Драпкина О.М., Джигоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 24–54. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454

УДК 578.834.11

Е.В. АГАФОНОВА^{1,2}, И.Д. РЕШЕТНИКОВА^{1,3}, Л.Т. БАЯЗИТОВА^{1,2}, Е.В. ХАЛДЕЕВА¹, Ю.А. ТЮРИН^{1,2}, Г.Ш. ИСАЕВА^{1,2}¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

Нарушение антимикробных стратегий нейтрофила на уровне мукозального иммунитета у реконвалесцентов COVID-19

Контактная информация

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней**Адрес:** 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, 67, **тел.:** +7-917-876-16-44, **e-mail:** agafono@mail.ru

Антимикробным стратегиям нейтрофилов принадлежит ведущая роль в регуляции микробиоценозов. У реконвалесцентов COVID-19 оценивали состояние микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки, функционально-метаболическую активность нейтрофилов системы MALT. Изменения в составе микробиоты характеризовались двумя направлениями — повышением колонизации бактериальными и грибковыми патогенами — *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) и нарастанием микст-инфицирования, в первую очередь 2-компонентными ассоциациями *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans*. Нейтрофилы у реконвалесцентов COVID-19 характеризовались усилением деструктивных и апоптотических внутриклеточных процессов, а также нарушенными антимикробными стратегиями — угнетением кислородзависимой биоцидности, быстрой истощаемостью резервных возможностей, незавершенным фагоцитозом, ограниченной способностью к захвату и киллингу патогенов, что определяет усиление колонизации патогенами и нарастание микст-инфицирования.

Ключевые слова: COVID-19 инфекция, нейтрофил, микробиота, антимикробная стратегия.

(Для цитирования: Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Баязитова Л.Т., Халдеева Е.В., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш. Нарушение антимикробных стратегий нейтрофила на уровне мукозального иммунитета у реконвалесцентов COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 122–130)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-122-130

E.V. AGAFONOVA^{1,2}, I.D. RESHETNIKOVA^{1,3}, L.T. BAYAZITOVA^{1,2}, E.V. KHALDEYEVA¹, YU.A. TYURIN^{1,2}, G.SH. ISAYEVA^{1,2}¹Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan³Kazan (Volga) Federal University, Kazan

Violation of antimicrobial strategies of neutrophils at the level of mucosal immunity in COVID-19 convalescents

Contact details:

Agafonova E.V. — PhD (medicine), laboratory diagnostics doctor, Assistant Lecturer of the Department of Propedeutics of Children's Diseases**Address:** 67 Bolshaya Krasnaya St., Kazan, Russian Federation, 420015, **tel.:** +7-917-876-16-44, **e-mail:** agafono@mail.ru

Antimicrobial strategies of neutrophils play a leading role in the regulation of microbiocenoses. In COVID-19 convalescents, the state of upper respiratory tract and oropharynx microbiota and the functional and the metabolic activity of the MALT system neutrophils were evaluated. Changes in the microbiota composition were characterized by two directions — an increase in colonization by bacterial and fungal pathogens — *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, enterobacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) and an increase



in mixed infection, primarily by 2-component associations of Staphylococcus aureus + Candida albicans. Neutrophils in COVID-19 convalescents were characterized by increased destructive and apoptotic intracellular processes, as well as impaired antimicrobial strategies — inhibition of oxygen-dependent biocidity, rapid depletion of reserve capabilities, incomplete phagocytosis, limited ability to capture and kill pathogens, which determines increased colonization by pathogens and an increase in mixed infection.

Key words: COVID-19 infection, neutrophil, microbiota, antimicrobial strategy.

(For citation: Agafonova E.V., Reshetnikova I.D., Bayazitova L.T., Khaldeyeva E.V., Tyurin Yu.A., Isayeva G.Sh. Violation of antimicrobial strategies of neutrophils at the level of mucosal immunity in COVID-19 convalescents. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 122–130)

Всемирная пандемия COVID-19 стала глобальной угрозой для человечества. Течение COVID-19 имеет крайне широкую вариабельность — от бессимптомных форм до тяжелых, с клиническими осложнениями и неблагоприятными исходами [1, 2]. Система мукозального иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей (СОДП), являясь основным плацдармом для внедрения и репликации SARS-CoV-2, подвергается массивному цитопатогенному воздействию. Репликация вируса SARS-CoV-2 на уровне клеточной составляющей мукозального иммунитета [3] может вызывать высокий уровень деструкции и связанного с вирусом апоптоза — воспалительной формой запрограммированной гибели клеток, которая обычно наблюдается при цитопатической вирусной инфекции [4]. Массивное цитопатогенное действие, цитокиновые дисбалансы, воспалительная инфильтрация клеток на уровне локального мукозального иммунитета может привести к резким повреждениям клеточных структур через чрезмерную секрецию протеаз и активных форм кислорода в дополнение к прямому повреждению, вызванному вирусом [5–7]. С иммунными дисфункциями мукозального иммунитета при SARS-CoV-2 ассоциированы резкие нарушения на уровне микробиома [8]. При исследовании метатранскриптомов верхних и нижних дыхательных путей пациентов с COVID-19 показано изменение представительства разных видов патогенов, уменьшение разнообразия микроорганизмов и паттернов экспрессии генов врожденного иммунитета. В единичных исследованиях продемонстрировано, что в когорте пациентов с COVID-19 состав микробиоты характеризовался истощением бактерий с иммуномодулирующим потенциалом [9]. Показано, что у пациентов с наличием SARS-CoV-2, находящихся в отделениях интенсивной терапии, бактериальная коинфекция развивалась в 3,5 раза чаще, чем у больных, получающих лечение в других общих отделениях [10]. Нейтрофилам (N) и их секреторным продуктам принадлежит ведущая роль в регуляции микробиоценоза СОДП. Наряду с эпителиальными клетками, микрофлорой и другими факторами неспецифической защиты они участвуют в формировании колонизационной резистентности слизистых [11]. N обладают селективной бактерицидностью — подавляют рост условно-патогенной флоры и не влияют на резидентные бактерии биотопов, участвуя в регуляции измененного микробиоценоза [12, 13]. Состояние мукозального иммунитета и ассоциированные с ним изменения микробиома СОДП приобретают особое значение в период реконвалесценции COVID-19 в связи с тем, что антигенная нагрузка при эскалации вирусных и бактериальных патогенов и подавляющее большинство иммунных ответов происходят

именно в барьерных тканях, и в частности в системе мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ). Антимикробные стратегии N на уровне системы МАЛТ могут непосредственно влиять на формирование нарушений микробиоценоза верхних дыхательных путей у реконвалесцентов COVID-19.

Цель исследования — оценить функционально-метаболическую активность N и их влияние на состояние микробиоты СОДП у реконвалесцентов COVID-19.

Материал и методы

У реконвалесцентов COVID 19 было проведено изучение показателей мукозального иммунитета и состояния микробиоты верхних дыхательных путей (ВДП) и ротоглотки через 1,5–2 месяца после перенесенной инфекции (n = 74). На каждого реконвалесцента заполнялась анкета, в которой были отражены клинические симптомы COVID-19 и проводилось исследование уровней IgG и IgM к SARS-CoV-2. В работе использовался двухстадийный непрямой вариант твердофазного ИФА (тест-системы SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-Ig M-ИФА-БЕСТ). Критериями включения в исследование были симптомы перенесенного COVID-19 по данным анамнеза (температуры тела, сухой кашель с небольшим количеством мокроты, боли в мышцах, утомляемость, одышка, ощущение заложенности в груди), наличие положительных результатов ПЦР (по данным анамнеза) и/или уровней специфических IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови в период проведения исследований. В группе сравнения обследованы волонтеры, у которых данные анамнеза и иммунологического обследования были отрицательными по COVID-19 (n = 33). Бактериологическое исследование микробиоты носоглотки и ротоглотки проводилось с использованием питательных сред Агар Columbia с добавлением 5% крови, Эндо, Сабуро и хромогенных сред. Идентификацию микроорганизмов проводили на основании фенотипических свойств согласно нормативным документам (Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»). Оценивали резидентную популяцию N на СОДП и функционально-метаболическую активность, эвакуируемых в полость носа [14] из сосудистого русла. В популяции резидентных N выделяли клетки с различными классами деструкции (n0, n1, n2, n3, n4), при этом как n0 рассматривали клетки без признаков деструкции; n1, n2 — клетки с минимальными и выраженными признаками деструкции цитоплазмы; n3, n4 — клетки с выраженными призна-

наками деструкции цитоплазмы и минимальными и выраженными признаками деструкции ядра. Рассчитывали индекс деструкции клетки (ИДК = $n1 + n2 + n3 + n4 / 100$), средний показатель деструкции (СПД = $n1x1 + n2x2 + n3x3 + n4x4$) и индекс цитолитической активности (ИЦА = $4 / n1 + n2 + n3 + n4$), где $n0, n1, n2, n3, n4$ — номера классов деструкции. Фагоцитарную активность резидентных (N клеточной стенки) в отношении аутофлоры оценивали с помощью показателей ФАН 1 — процент фагоцитирующих N и ФАН 2 — процент деструктурированных N, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганомы, что является показателем незавершенности фагоцитоза. Для определения апоптоза N (Na) нами применялось исследование методом световой микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных по Романовскому — Гимзе. Данный метод преимущественно позволяет выявлять реализацию апоптоза по уменьшению размеров, конденсированной цитоплазме, уплотненному бесструктурному хроматину, часто разделенному на несколько округлых телец. Интегральные показатели, характеризующие фагоцитарную активность N, эвакуируемых в назальный секрет, исследовали на классической модели с использованием микробной взвеси *Staphylococcus aureus* (S. aureus) (лабораторный штамм в изотоническом растворе с концентрацией 2×10^6 /мл). Оценивали фагоцитарный индекс (ФИ) — процент «активных» лейкоцитов, захвативших микробы, фагоцитарное число (ФЧ) — среднее количество микробов, поглощенных одним N. Способность к киллингу патогенов оценивали по проценту переваривания (% П) — отношению числа убитых бактерий к общему числу фагоцитированных бактерий и индексу переваривания (ИП) — среднему числу убитых бактерий на один посчитанный N. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма N, эвакуируемых в секрет, проводили, используя НСТ-тест. В исследовании определяли способность N отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию зимозаном (Sigma, США). Исследование содержания в назальном секрете мембранного маркера апоптоза — sCD95 (sAPO-1/FAS) осуществляли посредством иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов Human sAPO-1/FAS ELISA (Bender MedSystems GmbH, Austria).

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Биостатистика 4.03 для Windows. Нормальность распределения признака определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали значения среднего арифметического, ошибки среднего значения, а также рассчитывали минимальное и максимальное значение для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении статистической значимости показателей по t-критерию Стьюдента для параметрических и по U-критерию Манна — Уитни для непараметрических показателей. Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При сравнительном анализе микрофлоры у реконвалесцентов COVID-19 и группы сравнения не-

обходимо отметить, что уровень колонизации бактериальными патогенами выше в группе пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Изменения в составе микробиоты характеризуются двумя направлениями — повышением колонизации бактериальными и грибковыми патогенами и нарастанием микст-инфицирования (табл. 1). В группе реконвалесцентов COVID-19 бактериальные и грибковые возбудители были выявлены в 67,6%, в группе сравнения — в 48,5% ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля статистически достоверные результаты получены для *S. aureus* (35,1; 9,1%), грибов рода *Candida* (29,7; 12,1%, $p < 0,05$), группы энтеробактерий (16,2; 6,1%, $p < 0,05$). *S. aureus* у реконвалесцентов COVID-19 был выявлен в 35,7%, в контрольной группе — в 9,1% ($p < 0,05$). Высокая степень колонизации (10^{4-6} КОЕ/мл) регистрировалась в 76,9%, низкая и умеренная (10^{2-3} КОЕ/мл) — в 23,1% случаев. В группе реконвалесцентов COVID-19 *S. aureus* в 66,7% регистрировался в низких ($p < 0,05$), в 33,3% — в высоких титрах ($p < 0,05$). *S. aureus* в монокультуре у реконвалесцентов COVID-19 выявлен у 42,3%, в группе контроля — в 66,7% ($p < 0,05$). Микробные ассоциации (*S. aureus* + другой патоген) регистрировались в 57,7% (в группе контроля — в 33,3%, $p < 0,05$). 2-компонентные ассоциации были представлены *S. aureus* + *Candida albicans* — в 38,5%, *S. aureus* + *Klebsiella spp.* — в 7,8%, *S. aureus* + *Streptococcus pyogenes* в — 7,8%, 3-компонентные микробные ассоциации (*S. aureus* + *Klebsiella spp.* + *Candida albicans*) у реконвалесцентов COVID-19 регистрировались в 15,4%. В группе контроля *S. aureus* в монокультуре выявлен у 66,6% ($p < 0,05$), 2-компонентные микробные ассоциации — в 33,3% ($p < 0,05$), 3-компонентные микробные ассоциации не выявлялись. Грибы рода *Candida* у реконвалесцентов COVID-19 выявлены в 29,7%, в группе контроля — у 12,1% ($p < 0,05$), в видовом составе в 100% выделялись *Candida albicans*. В высоких титрах (10^{4-5} КОЕ/мл) *Candida albicans* регистрировалась в 72,7%, в низких титрах (10^{2-3} КОЕ/мл) — в 27,3% случаев. В монокультуре *Candida albicans* регистрировалась в 36,4% (в группе контроля — в 12,1%; $p < 0,05$), в ассоциациях — *Candida albicans* + другие патогены у реконвалесцентов COVID-19 — в 63,6%. У реконвалесцентов COVID-19 2-компонентные грибково-микробные ассоциации были представлены *Candida albicans* + *S. aureus* в 45,5%; *Candida albicans* + *Streptococcus pyogenes* — в 9,1%, 3-компонентные микробные ассоциации *Candida albicans* + *S. aureus* + *Klebsiella spp.* — в 18,2%. Микст-инвазии в группе контроля были представлены 2-компонентными микробными ассоциациями (*Candida albicans* + *S. aureus*) в 6,1%. Грамотрицательные патогены *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* у реконвалесцентов COVID-19 выявлены в 17,8%, в группе контроля — у 6,1% ($p < 0,05$). Моноинфицирование *Klebsiella spp.* регистрировалось в 16,6%, *Escherichia coli* — в 33,3%, коинфицирование 2-компонентными микробными ассоциациями (*Escherichia coli* + *St. pyogenes*) — в 33,3%, 3-компонентными *Klebsiella spp.* + *S. aureus* + *Candida albicans* — в 33,3%. Таким образом, нами показано, что у реконвалесцентов COVID-19 значимое место занимает колонизация 2- и 3-компонентными микст-патогенами, среди которых наиболее часто встречается *S. aureus* и *Candida albicans*. Нарастание у реконвалесцентов COVID-19 данной комбинации

вызывает особую тревогу. По данным литературы, в двухвидовой культуре *S. aureus* и *Candida albicans* показано наличие синергетических патогенных взаимодействий — усиление пролиферации *S. aureus*, образование биопленок, нарастание лекарственной устойчивости. По данным транскриптомного анализа бивидовой культуры, фактора вирулентности *S. aureus*, нарастала экспрессия генов устойчивости к бета-лактамам и ванкомицину, а у *Candida albicans* — гены устойчивости к азолу [15].

N и их секреторные продукты обладают широким спектром антимикробных факторов и оказывают регулирующее и нормализующее влияние на состав флоры слизистых оболочек, участвуя в селективной деконтаминации биотопов [13]. У реконвалесцентов COVID-19 отмечено существенное усиление деструктивных и апоптотических процессов (табл. 2) в N — содержание n1 нарастало в 1,9 ($p < 0,05$), n2 — в 2,5 ($p < 0,05$), n3 — в 3,8 ($p < 0,05$), n4 — в 2,4 ($p < 0,05$) раза, ИДК увеличивался в 2,3 ($p < 0,001$), СПД — в 2,6 ($p < 0,05$), ИЦК в 2 ($p < 0,05$)

раза. В популяции N отмечено нарастание содержания Na (11,1%; $p < 0,05$). На уровне N, эвакуируемых в назальные секреты, отмечалось снижение содержания «активных» N (ФИ — 22,7%; $p < 0,05$), объема захваченного патогена (ФЧ — 2,71; $p < 0,05$). Регистрировалось угнетение процессов киллинга патогенов — снижение % П (2,8%; $p < 0,05$) и ИП (0,3%; $p < 0,05$). Отмечалось резкое угнетение как спонтанной (6,91%; $p < 0,001$), так и индуцированной внутриклеточной бицидности N, «эвакуируемых» в носовую полость (33,9%; $p < 0,001$). В назальном секрете реконвалесцентов COVID-19, по сравнению с группой здоровых доноров, регистрировалось увеличением содержание мембранного маркера апоптоза — sCD95 (sAPO-1/FAS) (79,7 пг/мл; $p < 0,05$). Выявлены корреляции уровня sAPO-1/FAS с Na ($r = 0,47$; $p < 0,05$). Индукция процессов апоптоза у реконвалесцентов COVID-19 на уровне мукозального иммунитета определяется дисрегуляцией, опосредованной TNF-α и Fas-рецепторами [16, 17].

Таблица 1. Некоторые представители микробиоты верхних дыхательных путей и ротоглотки у реконвалесцентов COVID-19
Table 1. Some representatives of the microbiota of the upper respiratory tract and oropharynx in COVID-19 convalescents

Группы микроорганизмов		Реконвалесценты COVID-19 n = 74 Me (Q1;Q3)		Группа сравнения n = 33 Me (Q1;Q3)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Гр (+) бактерии	<i>Staphylococcus aureus</i>	26	35,1 (0,7; 25,6)	3	9,1 (1,5; 6,7)	$p < 0,05$
	Коагулазо-негативные стафилококки	2	3,5 (0,4; 2,0)	1	3,0 (1,6; 2,0)	$p > 0,05$
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	16,2 (5,0; 12,8)	4	12,1 (2,8; 13,0)	$p > 0,05$
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	5,4 (1,7; 14,3)	2	6,1 (0,9; 2,5)	$p > 0,05$
Бактерии семейства Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	6	8,1 (2,5; 6,0)	1	3,0 (0,3; 2,6)	$p < 0,05$
	<i>Klebsiella spp.</i>	6	8,1 (3,7; 5,8)	1	3,0 (0,3; 2,2)	$p < 0,05$
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,5 (1,9; 2,8)	1	3,0 (0,6; 4,6)	$p > 0,05$
Грибы рода <i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i>	22	18,9 (1,3; 2,7)	4	12,1 (1,3; 6,7)	$p < 0,05$
Всего		74	100%	33	100%	

Примечание: статистическая значимость в сравниваемых группах (реконвалесценты и группа сравнения) оценивалась по U-критерию Манна — Уитни при $p < 0,05$.
Note: statistical significance in the compared groups (convalescents and comparison group) was assessed with the U-criterion of the Mann — Whitney test at $p < 0,05$.

Таблица 2. Маркеры деструкции и апоптоза, показатели функциональной активности нейтрофилов системы MALT у реконвалесцентов COVID-19

Table 2. Markers of destruction and apoptosis, indicators of functional activity of the MALT system neutrophils in COVID-19 convalescents

Показатель	Реконвалесценты COVID-19 (n = 74); М (SD)	Группа сравнения (n = 33); М (SD)
n0; %	24,1 (3,2)*	65,0 (7,3)
n1; %	32,4 (3,9)*	18,3 (1,5)
n2; %	21, 4 (2,8)*	9,1 (1,5)
n3;%	16,2 (3,2)*	4,6 (0,5)
n4;%	5,9 (0,9)*	2,8 (0,2)
na;%	11,1 (0,9) *	2,8 (0,2)
ИД	0,4 (0,05) *	0,19(0,1)
СПД	0,9 (0,06) *	0,3 (0,5)
ИЦ	0,06 (0,02) *	0,03 (0,01)
ФАН 1	18,7 (1,3)	19,9 (2,1)
ФАН 2	1,5 (0,6)	1,6 (0,02)
ФИ	22,7 (1,8) *	67,6 (5,2)
ФЧ	2,7 (0,8) *	7,6 (0,8)
ИП	45,3 (0,3)*	67,6 (5,2)
% П	3,8 (0,4)*	8,8 (0,8)
НСТ спонт.; %	6,91 (0,5)*	17,6 (0,2)
НСТ стим., %	33,9 (2,8)*	78,2 (6,2)

Примечание: * — статистическая значимость определена по парному t-критерию Стьюдента, $p < 0,05$.
 Note: * — statistical significance was assessed with the paired t-criterion of the Student test at $p < 0,05$.

Исследования взаимосвязей между показателями, характеризующими деструктивные и функционально-метаболические нарушения на уровне N СОДП нами проводились для *S. aureus*, *Candida albicans*, грамотрицательных патогенов (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*). Выделялись группы 1, 2, 3 с выделением патогенов в монокультуре (доминирующий колонизатор) и группы 1а, 2а, 3а — с выделением патогенов в 2- и 3-компонентных ассоциациях (доминирующий колонизатор при микстинфицировании). При оценке силы связей между переменными (корреляционный анализ) использо-

вали шкалу Чеддока: от 0 до 0,3 — очень слабая; от 0,3 до 0,5 — слабая; от 0,5 до 0,7 — средняя; от 0,7 до 0,9 — высокая; от 0,9 до 1 — очень высокая. Для интерпретации использовали только значимые корреляции — средние, высокие и очень высокие [18]. В табл. 3 представлены результаты корреляционного анализа между колонизацией патогенами и маркерами деструкции и апоптоза N. Обращало внимание нарастание количества значимых корреляций при микст-инфицировании: группы 1, 1а — 10,13 ($p < 0,05$), группы 2, 2а — 9,14 ($p < 0,05$), группы 3, 3а — 3,10 ($p < 0,05$). При моноинфици-

Таблица 3. Взаимосвязи между маркерами деструкции и апоптоза нейтрофилов системы MALT и некоторыми представителями микробиоты
Table 3. Relationships between markers of destruction and apoptosis of the MALT system neutrophils and some representatives of the microbiota

Показатель	Staphylococcus aureus		Candida albicans		Klebsiella spp., Escherichia coli	
	Группа 1 Моноинфицирование n = 11	Группа 1а Микробные ассоциации n = 15	Группа 2 Моноинфицирование n = 11	Группа 2а Грибково-бактериальные ассоциации n = 12	Группа 3 Моноинфицирование n = 9	Группа 3а Микробные ассоциации n = 8
Na %	-0,61 p < 0,05	-0,82 p < 0,01	-0,59 p < 0,05	-0,78 p < 0,05	-0,61 p < 0,05	-0,67 p < 0,05
sCD95, мкг/мл	-0,55 p < 0,05	-0,78 p < 0,01	-0,62 p < 0,05	-0,71 p < 0,05	-0,53 не дост.	-0,73 p < 0,05
n1, %	-0,47 не дост.	-0,42 не дост.	-0,43 не дост.	-0,37 не дост.	-0,33 не дост.	-0,32 не дост.
n2, %	-0,61 p < 0,05	-0,82 p < 0,01	-0,64 p < 0,05	-0,69 p < 0,05	-0,61 p < 0,05	-0,76 p < 0,05
n3, %	-0,64 p < 0,05	0,73 p < 0,01	-0,69 p < 0,05	-0,73 p < 0,01	-0,58 не дост.	-0,71 p < 0,05
n4, %	0,61 p < 0,05	0,71 p < 0,01	-0,64 p < 0,05	-0,78 p < 0,01	-0,51 не дост.	0,73 p < 0,05
ИДК	-0,67 p < 0,05	-0,47 не дост.	-0,67 p < 0,05	0,45 p < 0,05	-0,67 p < 0,05	-0,48 не дост.
СПД	-0,65 p < 0,05	-0,44 p < 0,05	-0,65 p < 0,05	0,48 p < 0,05	-0,65 p < 0,05	-0,43 не дост.
ИЦК	-0,69 p < 0,05	-0,72 p < 0,05	-0,41 p < 0,05	-0,73 p < 0,05	-0,47 не дост.	-0,65 p < 0,05

Примечание: статистическая значимость r Спирмена при p < 0,05. R крит. При n = 8, p < 0,05–0,64; p < 0,01–0,83; r крит. при n = 9, p < 0,60; p < 0,01–0,78; r крит. при n = 11, p < 0,05–0,53; p < 0,01–0,72; r крит. при n = 12, p < 0,05–0,50; p < 0,01–0,71; R крит. при n = 15, p < 0,05–0,43; p < 0,01–0,62.
Note: statistical significance by Spearman at p < 0.05. R crit. at n = 8 p < 0.05–0.64; p < 0.01 – 0.83; r crit. at n = 9 p < 0.60; p < 0.01 r – 0.78; r crit. at n = 11 p < 0.05–0.53; p < 0.01 – 0.72; r crit. at n = 12, p < 0.05–0.50; p < 0.01–0.71; R crit. at n = 15, p < 0,05–0,43; p < 0,01–0,62.

ровании регистрировались обратные взаимосвязи средней силы между количеством Na и доминирующими колонизаторами — *S. aureus* (r = -0,61; p < 0,05), *Candida albicans* (r = -0,59; p < 0,05), грамотрицательными патогенами (r = -0,61; p < 0,05). Нарастание силы обратных взаимосвязей между Na и доминирующими колонизаторами отмечалось при микст-инфицировании: в группах 1а — r = -0,82 (p < 0,01), 2а — r = -0,78 (p < 0,01), 3а — r = -0,67 (p < 0,05). Уровень sCD95 при моноинфицировании также коррелировал с доминирующими колонизаторами — регистрировались обратные взаимосвязи средней силы: в группе 1 — с *S. Aureus*, r = -0,55 (p < 0,05), в группе 2 — с *Candida albicans*, r = -0,62 (p < 0,05). Нарастание силы обратных взаимосвязей между уровнем sCD95 и доминирующими колонизаторами регистрировалось при микст-инфицировании: в группах 1а — r = -0,78 (p < 0,01), 2а — r = -0,71 (p < 0,05), 3а — r = -0,73 (p < 0,05). Таким образом, у реконвалесцентов COVID-19 отмечается нарастание уровня растворимой мембранной молекулы CD95 и содержания Na, ассоциированных как с моно-, так и микст-инфицированием COVID-19. Деструктивные изменения N, определяющие нарушения функциональной активности, также взаимосвязаны с доминирующими колонизаторами. Обратные корреляции средней силы регистрировались между n2 и *S. aureus* (r = -0,61; p < 0,05), *Candida albicans* (r = -0,64; p < 0,05), грамотрицательными патогенами (r = -0,61; p < 0,05). Также обратные

Также обратные корреляции средней силы регистрировались между субпопуляцией n_3 и колонизацией *S. aureus* — $r = -0,64$ ($p < 0,05$) в группе 1, *Candida albicans* — $r = -0,69$ ($p < 0,05$). Усиление обратных взаимосвязей между n_3 и доминирующими колонизаторами отмечалось в группах 1а ($r = -0,73$; $p < 0,01$), 2а ($r = -0,79$; $p < 0,01$), 3а ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Корреляции средней силы отмечались между субпопуляцией n_4 и уровнем колонизации *S. aureus* ($r = -0,61$; $p < 0,05$) — в группе 1, *Candida albicans* ($r = -0,64$; $p < 0,05$) — в группе 2. Нарастание силы взаимосвязей между субпопуляцией n_4 и доминирующими колонизаторами при микстинфицировании регистрировалось в группах 1а ($r = -0,71$; $p < 0,01$), 2а ($r = -0,78$; $p < 0,01$), 3а ($r = -0,73$; $p < 0,05$). СПД и ИДК, по данным литературы, отражают преимущественно средние степени деструкции клеток, ИДК — выраженные степени [19]. Для ИДК и СПД преимущественно регистрировались корреляции средней силы в группах 1, 2, 3 — для *Staph. aureus* ($r = -0,67$, $p < 0,05$; $r = -0,65$, $p < 0,05$ соответственно), для *Candida albicans* ($r = -0,67$, $p < 0,05$; $r = -0,65$, $p < 0,05$ соответственно), для грамотрицательных патогенов ($r = -0,67$; $p < 0,05$; $r = -0,65$, $p < 0,05$ соответственно). В группах 1а, 2а, 3а регистрировались корреляции высокой силы для ИЦК с колонизацией *S. aureus* ($r = -0,72$; $p < 0,01$) и *Candida albicans* ($r = -0,73$; $p < 0,05$).

Таким образом, обращало на себя внимание усиление отрицательных взаимовлияний между маркерами деструкции и апоптоза N при микстинфицировании патогенами. Показано, что более глубокие деструктивные нарушения, нарастание апоптоза N определяют усиление инфицирования и в первую очередь *S. aureus* + *Candida albicans* у реконвалесцентов COVID-19. По литературным данным, развитие бактериального и вирусного воспаления связано с процессами апоптоза N [20]. Предполагается, что повышенный уровень s-формы мембранной молекулы CD95 является одной из причин слабого иммунного ответа на вирусную инфекцию и, как следствие, ее длительной персистенции в организме [21]. Возможно, именно механизмами апоптоза определяется выявляемая и ожидаемая у реконвалесцентов COVID-19 персистенция различных респираторных вирусов. Кроме того, есть исследования, свидетельствующие о способности некоторых патогенов, особенно при микстинфицировании, вырабатывать вещества, похожие на естественные активаторы процессов клеточной гибели [22]. Так, одним из механизмов персистирования герпесвируса 4-го типа и вируса Эпштейна — Барра является ко-стимуляция протоонкогенов типа bcl-2; аденовирус и РС синтезирует белок, похожий на bcl-2; хламидии и *Toxoplasma gondii*, проникая в клетку, делают ее чувствительной к различным медиаторам апоптоза [23, 24].

Для эффективного взаимодействия N с бактериальными и грибковыми патогенами и возбуждения фагоцитоза необходимо предварительное связывание бактерий с опсонинами, которые распознаются специфическими рецепторами. Основными опсонинами являются иммуноглобулины и компоненты комплемента, которые связываются как с патогенами, так и специфическими рецепторами (FcR; CR), расположенными на внешней поверхности цитоплазматической мембраны N [12, 13]. Параметры ФИ и ФЧ отражают процессы инициации фагоцита за счет рецепции FcR и CR [12]. В 1, 2 и 3 группах

(табл. 4) установлены обратные корреляции средней силы между ФИ и доминирующими колонизаторами — *S. aureus* ($r = -0,62$; $p < 0,05$), *Candida albicans* ($r = -0,61$; $p < 0,05$), грамотрицательными патогенами ($r = -0,61$; $p < 0,05$). В группах 1а, 2а, 3а отмечается значительное усиление обратных взаимосвязей ($r = -0,72$, $p < 0,05$; $r = -0,72$, $p < 0,05$; $r = -0,88$, $p < 0,01$ соответственно). В группах 1а, 2а, 3а установлены обратные корреляции между ФЧ и колонизацией *S. aureus* ($r = -0,72$; $p < 0,01$), *Candida albicans* ($r = -0,69$; $p < 0,05$), грамотрицательными патогенами ($r = -0,65$; $p < 0,05$). В нашем исследовании показано, что нарушение рецепции N как представителя мукозального иммунитета определяет колонизацию патогенами при моно- и полиинфицировании. Интегральные показатели % П и ИП в группах 1а, 2а, 3а коррелируют с колонизацией *S. aureus* ($r = -0,62$, $r = -0,61$; $p < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно), *Candida albicans* ($r = -0,60$, $0,67$; $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно), грамотрицательными патогенами ($r = -0,65$, $r = -0,69$; $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Показатели НСТ-теста отражают выработку активированных кислородных метаболитов, таких как H_2O_2 и $HOCl$ — важной составляющей процессов внутриклеточного киллинга. Разрушение поглощенных микробов и вирусов фагоцитами происходит с привлечением кислородзависимых механизмов, в результате действия на поглощенный объект надпероксидных анионов (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), синглетного кислорода ($1O_2$), гидроксильных радикалов (ОН), образование которых происходит в результате активации метаболических процессов в клетке [25]. У реконвалесцентов COVID-19 одновременное снижение показателей спонтанного и индуцированного НСТ-тестов указывает на глубокое поражение бактерицидных систем N. В группах 1, 2, 3 НСТ спонт. коррелирует с колонизацией доминирующими патогенами *S. aureus* ($r = -0,76$; $p < 0,05$), *Candida albicans* ($r = -0,62$; $p < 0,05$). В группах 1а, 2а, 3а выявлены обратные корреляции высокой силы с доминирующими колонизаторами *S. aureus* и *Candida albicans* ($r = -0,74$; $r = -0,71$; $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Для НСТ стим. обратные корреляции высокой силы выявлены при микст-колонизации с *S. aureus* ($r = -0,81$; $p < 0,05$) и *Candida albicans* ($r = -0,88$; $p < 0,05$). НСТ стим. отражает резервные потенции N, связанные с активацией кислородных метаболитов и процессами киллинга. Угнетение резервного потенциала N у реконвалесцентов COVID-19 ассоциируется с микст-колонизацией *S. Aureus* + *Candida albicans*.

Таким образом, функциональные нарушения N как представителя мукозального иммунитета на уровне опсонизации, рецепции и внутриклеточной биоцидности способствуют усилению колонизации патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, грамотрицательными бактериями у реконвалесцентов COVID-19. Дальнейшее угнетение антимикробных стратегий N оказывает регулирующее влияние на формирование микст-инфицирования патогенами, в первую очередь *S. aureus*, *Candida albicans*. Клиническими проявлениями нарушенных биоценозов является развитие воспалительных процессов, в том числе носящих хронический характер, развитии рецидивирующих ОРВИ и низкая эффективность традиционной противовоспалительной терапии. При этом комплексные терапевтические подходы к коррекции топических нарушений местного

Таблица 4. Взаимосвязи между показателями функциональной активности нейтрофилов системы MALT и некоторыми представителями микробиоты у реконвалесцентов COVID-19
Table 4. Relationships between indicators of the functional activity of the MALT system neutrophils and some representatives of the microbiota in COVID-19 convalescents

Показатель	Staphylococcus aureus		Candida albicans		Klebsiella spp., Escherichia coli	
	Группа 1 Моноинфицирование n = 11	Группа 1а Микробные ассоциации n = 15	Группа 2 Моноинфицирование n = 11	Группа 2а Грибково-бактериальные ассоциации n = 12	Группа 3 Моноинфицирование n = 9	Группа 3а Микробные ассоциации n = 8
ФАН 1	-0,31 не дост.	- 0,42 не дост.	-0,50 не дост.	-0,49 не дост.	-0,3 не дост.	-0,60 не дост.
ФАН 2	-0,41 не дост.	-0,43 не дост.	-0,50 не дост.	-0,49 не дост.	0,20 не дост.	-0,55 не дост.
ФИ	-0,62 p < 0,05	-0,72 p < 0,01	-0,51 не дост.	-0,72 p < 0,01	-0,61 p < 0,05	-0,88 p < 0,01
ФЧ	-0,42 не дост.	-0,72 p < 0,01	-0,32 не дост.	-0,69 p < 0,01	-0,32 не дост.	-0,65 p < 0,05
% П	-0,31 не дост.	-0,62 p < 0,01	-0,34 не дост.	-0,60 p < 0,05	-0,49 не дост.	-0,65 p < 0,05
ИП	-0,34 не дост.	-0,61 p < 0,01	-0,31 не дост.	-0,67 p < 0,05	-0,36 не дост.	-0,69 p < 0,05
НСТ спонт., %	-0,76 p < 0,01	-0,74 p < 0,01	-0,62 p < 0,05	-0,71 p < 0,05	-0,56 не дост.	-0,61 не дост.
НСТ стим., %	-0,42 не дост.	-0,81 p < 0,01	-0,48 не дост.	-0,88 p < 0,01	-0,58 не дост.	-0,63 не дост.

Примечание: статистическая значимость r Спирмена при $p < 0,05$. R крит. при $n = 8$ $p < 0,05-0,64$; $p < 0,01 -0,83$; r крит. при $n = 9$ $p < 0,60$; $p < 0,01$ $r -0,78$; r крит. при $n = 11$ $p < 0,05-0,53$; $p < 0,01 -0,72$; r крит. при $n = 12$ $p < 0,05-0,50$; $p < 0,01-0,71$; R крит. при $n = 15$ $p < 0,05-0,43$; $p < 0,01 -0,62$.
Note: statistical significance by Spearman at $p < 0.05$. R crit. at $n = 8$ $p < 0.05-0.64$; $p < 0.01-0.83$; r crit. at $n = 9$ $p < 0.60$; $p < 0.01$ $r -0.78$; r crit. at $n = 11$ $p < 0.05-0.53$; $p < 0.01-0.72$; r crit. at $n = 12$ $p < 0.05-0.50$; $p < 0.01-0.71$; r crit. at $n = 15$ $p < 0.05-0.43$; $p < 0.01-0.62$.

иммунитета и микрофлоры ротоглотки у реконвалесцентов COVID-19 до настоящего времени не разработаны. Полученные нами данные расширяют представление об участии нейтрофилов в формировании микробиоценоза слизистых оболочек системы MALT у реконвалесцентов COVID-19 и открывают перспективу для проведения клинических испытаний препаратов для коррекции дисбиотических и иммунологических нарушений на уровне СОВДП.

Выводы

1. Изменения в составе микробиоты у реконвалесцентов COVID-19 характеризуется двумя направлениями — повышением колонизации бактериальными и грибковыми патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) и нарастанием микстинфицирования.

2. Усиление процессов деструкции и апоптоза N у реконвалесцентов COVID-19 определяют наруше-

ния на уровне функционально метаболической активности —рецепции, киллинга, внутриклеточной биоцидности N.

3. Угнетение антимикробных стратегий нейтрофилов на уровне мукозального иммунитета определяет нарастание колонизации бактериальными и грибковыми патогенами *S. aureus*, *Candida albicans*, энтеробактериями (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), а также нарастание микробных ассоциаций, в первую очередь (*S. Aureus* + *Candida albicans*) у реконвалесцентов COVID-19.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета, в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров



Литература

1. Zhou F, Yu T, Du R, Hu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395. — P. 1054–1062.
2. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat Rev Immunol*. — 2020. — Vol. 20. — P. 363–374.
3. Juliana de Mel, Batista dos Santos, Camila Pereira Soares et al. In Nasal Mucosal Secretions, Distinct IFN and IgA Responses Are Found in Severe and Mild SARS-CoV-2 Infection // *Front Immunol*. — 2021. — Vol. 12. — P. 595343.
4. Zhou X., Jiang W., Liu Z. et al. Virus infection and death receptor-mediated apoptosis // *Viruses*. — 2017. — Vol. 9. — P. 316–350.
5. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity*. — 2020. — Vol. 52. — P. 910–941.
6. Liu J., Li S., Liu J. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *E Bio Medicine*. — 2020. — Vol. 55. — P. 1027–1063.
7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395. — P. 1033–1034.
8. Silan Gu, Yanfei Chen. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza // *Clin Infect*. — 2020. — Vol. 71 (10). — P. 2669–2678.
9. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Infect*. — 2020. — Vol. 20. — P. 30323–30326.
10. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in wuhan, china // *Clin Infect Dis*. — 2020. — Vol. 12. — P. 248–250.
11. Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю. Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. — 2015. — Т. 17. — С. 4–9.
12. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Ч. 1 // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — С. 219–230.
13. Андреева Ю.С., Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в формировании микробиоценозов слизистых оболочек // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2009. — Т. 16. — С. 20–22.
14. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне рекуррентных респираторных заболеваний // *Практическая медицина*. — 2016. — Т. 7. — С. 68–73.
15. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2021. — Т. 39 (2). — С. 14–24.
16. Jose R.J.C., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Resp. Med*. — 2020. — Vol. 8. — P. 46–47.
17. Mangalmurti N.C., Hunter C.A. Cytokine storms: understanding COVID-19 // *Immunity*. — 2020. — Vol. 53. — P. 19–25.
18. Харченко М.А. Корреляционный анализ: учебное пособие для вузов. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 2008. — 31 с.
19. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Кильсенбаева Ф.А. Иммуноцитологические исследования в диагностике ринита и риносинусита: атлас. — Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, 2013. — 40 с.
20. Nagata S. Apoptosis by death factor // *Cell*. — 2007. — Vol. 88. — P. 355–365.
21. Savill J., Fadok V., Henson P., Haslett C. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis [review] // *Immunol. Today*. — 2003. — Vol. 14. — P. 131–136.
22. Savill J. Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death // *Nature*. — 2000. — Vol. 407. — P. 784–788.
23. Uren A.G. Conservation of baculovirus inhibitor of apoptosis repeat proteins (BIRPs) in viruses, nematodes, vertebrates and yeasts // *Trends Biochem. Sci*. — 2008. — Vol. 23. — P. 159–162.
24. Perfet-tini J.L., Gissot M.P., Souque D.M. Modulation of apoptosis during infection with Chlamydia // *Methods Enzymol*. — 2002. — Vol. 12. — P. 202–210.
25. Afzal M.M., Jeshtadi A., Mohammed AK. Study of neutrophilic function by nitroblue tetrazolium test in septicemias and immune deficiency diseases // *Int J Res Health Sci*. — 2014. — Vol. 2. — P. 581–591.

УДК 616.6

И.М. КАРИМОВ¹, И.Р. НУРИЕВ²¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань²Казанский медицинский диагностический центр «Клиника Нуриевых», г. Казань

Состояние мочеполовой системы у мужчин промышленного предприятия по результатам углубленного урологического осмотра

Контактная информация:

Каримов Искандер Муратович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней**Адрес:** 420140, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-904-675-35-45, **e-mail:** dockarimov@rambler.ru

Цель исследования — изучить состояние медицинской активности и провести анализ результатов целевых осмотров мужчин, работающих на промышленном предприятии, в разные возрастные периоды.

Материал и методы. Был проведен углубленный урологический осмотр 360 работников промышленного предприятия в возрасте от 20 лет и старше.

В объем проводимого исследования входили: анкетирование, клинический осмотр наружных половых органов, ректальный пальцевой осмотр, клинический анализ мочи и секрета предстательной железы (ПЖ), анализ крови на общий простатспецифический антиген (ПСА), трансректальное УЗИ ПЖ (ТрУЗИ), консультация уролога и, по показаниям, онколога.

Результаты. Определение уровня (ПСА) в крови выявило патологию у 11,5% работников. При проведении ТрУЗИ выявлено увеличение объема ПЖ у 72% обследуемых. У 38% работников изменения в секрете ПЖ свидетельствовали о наличии воспалительного процесса.

Выводы. Добровольность прохождения работниками урологического осмотра свидетельствует об их заботе о своем здоровье. Эффективным решением проблемы заболеваемости мочеполовой системы у мужчин является регулярное проведение сплошных медицинских осмотров с организацией дальнейших лечебно-профилактических мероприятий. Проведенное обследование показывает не только истинную частоту урологических заболеваний на данном предприятии, но и определяет необходимость профилактики заболеваний мочеполовой сферы у мужчин в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: урология, обследование, возрастные особенности, рекомендации.

(Для цитирования: Каримов И.М., Нуриев И.Р. Состояние мочеполовой системы у мужчин промышленного предприятия по результатам углубленного урологического осмотра. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 131–133)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-131-133

I.M. KARIMOV¹, I.R. NURIYEV²¹Kazan State Medical University, Kazan²Kazan Medical Diagnostic Center «Nuriyevs' Clinic», Kazan

State of genitourinary system in men at an industrial enterprise by the results of enhanced urological examination

Contact details:

Karimov I.M. — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-904-675-35-45, **e-mail:** dockarimov@rambler.ru

The purpose to study the state of medical activity and analyze the results of targeted examinations of men working at an industrial enterprise, at various age periods.

Material and methods. An enhanced urological examination of 360 employees of an industrial enterprise aged 20 years and older was carried out.

The scope of the study included: a questionnaire, a clinical examination of the external genitalia, a rectal finger examination, a clinical analysis of urine and prostate secretion (PJ), a blood test for common prostate-specific antigen (PSA), a transrectal ultrasound of the pancreas (TrUS), a urologist consultation and, by indications, an oncologist.

Results. Determination of the PSA level in blood revealed pathology in 11.5% of employees. TUS revealed an increased size of the pancreas in 72% of the subjects. In 38% of the subjects, changes in the pancreas secretion indicated the presence of an inflammatory process.

Conclusions. The voluntary urological examination of employees indicates their concern for health. An effective solution to the problem of the genitourinary system morbidity in men is regular end-to-end medical examinations and organization of further therapeutic and preventive measures. The conducted survey not only shows the true prevalence of urological diseases at this enterprise, but also helps to prevent the diseases of the genitourinary sphere in men at various age periods.

Key words: urology, examination, age characteristics, recommendations.

(For citation: Karimov I.M., Nuriyev I.R. State of genitourinary system in men at an industrial enterprise by the results of enhanced urological examination. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 131–133)

Сложившаяся демографическая ситуация в России связана с рядом определенных причин, одной из которых является увеличение общей заболеваемости и смертности, особенно у мужчин трудоспособного возраста. В Республике Татарстан также отмечается тенденция к росту показателей общей заболеваемости органов мочеполовой системы. В последние годы первичная заболеваемость мочеполовой системы среди взрослых выросла с 5,1 до 6,2%.

Обязательные ежегодные профилактические медицинские осмотры, проводимые на предприятиях, ограничиваются только той работающей частью населения, которая контактирует с вредными факторами производства, причем осмотр уролога не обеспечен инструментальными и лабораторными исследованиями. Целью таких медицинских осмотров является подтверждение соответствия выполняемой работы, но не выявление состояния мужского здоровья, к тому же не охватывают остальную, неработающую часть населения [1].

В настоящее время возможно проведение профилактических скрининговых осмотров, используя трудовые и высокотехнологические методы исследования частных медицинских клиник. Безусловно, такие исследования можно проводить лишь эпизодически, локально и использовать полученные данные для оценки состояния мочеполовой системы у мужчин, работающих на предприятиях одной отрасли.

Преимущество массовых профилактических осмотров заключается в сплошном обследовании вне зависимости. предъявляет работник какие-либо жалобы или нет. До начала профилактического осмотра предварительно проводились беседы и лекции, выпускались стенды и публикации в местных газетах и журналах [2].

Материал и методы

Сотрудники Казанского медицинского диагностического центра «Клиника Нуриевых» провели углубленный урологический осмотр 360 работников промышленного предприятия в возрасте от 20 лет и старше. Все обследованные были разделены на три возрастные группы: первая — от 20 до 34 лет, вторая — от 35 до 54, третья — от 55 лет и старше.

В объем проводимого исследования входили:

- клинический осмотр наружных половых органов;
- ректальный пальцевой осмотр;
- клинический анализ мочи и секрета предстательной железы (ПЖ);
- анализ крови на общий простатспецифический антиген (ПСА);

– трансректальное УЗИ ПЖ (ТрУЗИ).

Созданная программа обследования улучшила качество проведения профилактического осмотра, сохранила преимущество с последующим наблюдением и лечением пациента и позволила развивать и совершенствовать качество медицинской помощи. Учитывая ограниченность во времени при массовых осмотрах, была внедрена поэтапность проведения, которая позволяет врачу встретиться с обследуемым несколько раз за короткий период времени. Компьютерная обработка полученных данных позволила выявить пациентов, которые требуют более детального наблюдения.

С целью эффективного проведения профилактических осмотров персональные компьютеры были объединены в локальную единую сеть, что позволило обеспечить мобильность и высокий темп обмена необходимой информацией между специалистами, проводящими осмотр. Технические возможности позволили архивировать ультразвуковые и лабораторные данные, а также формировать истории болезни в электронном виде, что позволило обрабатывать полученную информацию с дальнейшим ее использованием [3].

Результаты

В ходе проведенного обследования получены следующие результаты:

- определение уровня (ПСА) в крови выявило патологию у 11,5% работников, из них: в первой группе — 2,6%, во второй — 9,6 %, в третьей — 21,9%;
- при проведении ТрУЗИ выявлено увеличение объема ПЖ у 72% обследуемых: по группам 44,3, 74,4, 86,3% соответственно;
- у 38% работников изменения в секрете ПЖ свидетельствовали о наличии воспалительного процесса в первой группе — у 27,4%, во второй — 37,4%, в третьей — 50,7%.

Обсуждение

Полученные результаты обследования и анкетирования не всегда совпадали: 52% мужчин считали необходимым профилактически регулярно проходить осмотр у специалиста, из них только 14,3% обследованных обращались в поликлинику по поводу урологического заболевания, в то время как при осмотре патология была выявлена у 56,6% мужчин. На диспансерном учете в медсанчасти находилось 3,25% мужчин, а по результатам осмотра только на дополнительное обследование и стационарное лечение было направлено 4,7% работников. Среди мужчин, у которых была обнаружена патология мочеполовой системы, жалобы были лишь у 6,7%.



Таблица 1. Результаты анкетирования
Table 1. Questionnaire results

1. Болели ли вы когда-нибудь воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей?	Наибольшее количество опрошенных в возрасте 35–54 лет (10,0%) подтвердило факты перенесенных заболеваний мочевыводящих путей
2. Болели ли вы когда-нибудь инфекциями, передающимися половым путем?	Наибольшее количество положительных ответов (11,2%) зафиксировано у опрошенных в возрасте от 20 до 34 лет. Возможно, это связано с более активной половой жизнью
3. Были ли у вас проблемы с мочеиспусканием?	Большинство утвердительных ответов было у работников в возрасте 55 и выше, что полностью коррелирует с данными обследования. В этой возрастной группе у 50,7% отмечено повышенное количество лейкоцитов в секрете ПЖ, а у 86,3% — увеличение объема простаты при ТрУЗИ
4. Были ли у вас когда-нибудь выделения из мочеиспускательного канала?	Данное изменение чаще отмечали опрошенные в возрасте 20–34 лет (5,6%)
5. Были ли у вас проблемы с половой жизнью?	Эти проблемы в основном беспокоили работников 3-й возрастной группы (9,6%)
6. Как вы оцениваете состояние своего здоровья в целом?	С увеличением возраста количество здоровых, как и ожидалось, уменьшается, а ощущающих себя нездоровыми — увеличивается (18,3% в 3 группе). Затруднились ответить на этот вопрос в среднем 32,3% работников во всех возрастных группах
7. Как вы оцениваете состояние своего мужского здоровья?	Состояние своего здоровья (18,3%) больше беспокоит мужчин средней возрастной группы
8. Считаете ли вы нужным для себя регулярно проходить профосмотр у уролога?	Необходимость регулярных профилактических осмотров у уролога одинаково отметили мужчины всех возрастов
9. Если бы у вас появилась возможность добровольно пойти на профосмотр уролога, вы бы пошли?	Стремление пройти такой профосмотр больше всего выразили молодые мужчины (74,7%)

Остальные никаких жалоб не предъявляли. Однако следует отметить, что именно в этой группе были выявлены 7 больных с подозрением на онкологические заболевания. В дальнейшем при дополнительном обследовании в онкоурологическом отделении диагноз подтвердился в 3 случаях (2,4%).

Выводы

- 1. Добровольность прохождения работниками урологического осмотра говорит о важности таких факторов, как сознательность и забота о своем здоровье самих мужчин.
- 2. Эффективным решением проблемы здоровья мочеполовой сферы у мужчин является регулярное проведение сплошных медицинских профилактических осмотров с организацией дальнейших лечебно-профилактических мероприятий.
- 3. Проведенное обследование показывает не только реальную картину частоты урологических заболеваний на данном предприятии, но способ-

ствует прогнозированию нового подхода к сохранению здоровья мочеполовой системы у мужчин всех возрастных групп.

Каримов И.М.
<http://orcid.org/0000-0002-3797-7670>
Нуриев И.Р.
<http://orcid.org/0000-0001-9975-0060>

Литература

1. Каримов И.М., Нуриев И.Р., Нуриев Н.Р., Гатиятова А.Ш. и др. Результаты обследования мужчин пожилого возраста (на примере работников крупного промышленного предприятия) // 3-я Всероссийская конференция «Мужское здоровье». — 2006. — С. 250.
2. Каримов И.М., Мухаметшина Э.И., Нуриев И.Р., Нуриев Н.Р. и др. Психологические взаимосвязи депрессии и эректильной дисфункции // 3-я Всероссийская конференция «Мужское здоровье». — 2006. — С. 206.
3. Нуриев И.Р., Нуриев Н.Р., Гатиятова А.Ш., Шамазов Р.И и др. Эффективность использования профилактических осмотров среди сотрудников крупных промышленных предприятий с использованием ресурсов частного сектора здравоохранения // Российский научный форум «Мужское здоровье и долголетие». — 2006. — С. 97.

УДК 578.834.11: 616.89-008.454

Е.С. КЛЯЧИНА, О.Г. СМОЛЕНСКАЯ, С.С. ВЕДЕНСКАЯ

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Тревожность и депрессия у пациентов с COVID-19 и сопутствующей кардиологической патологией в острый период и после выписки из стационара

Контактная информация:

Клячина Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии**Адрес:** 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3., **тел.:** +7-904-985-60-95, **e-mail:** katrina.s.sharm@gmail.com

В научной литературе все чаще сообщается о психологических последствиях пандемии COVID-19.

Цель исследования — оценить уровень тревожности и депрессии у пациентов с кардиологическими жалобами, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, в острый период COVID-19 и после выписки из инфекционного госпиталя.

Материал и методы. Проведено обсервационное поперечное исследование 129 пациентов, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию. Все пациенты заполнили опросник Спилберга — Ханина и шкалу Бека.

Результаты. Личностная и ситуативная тревожность статистически значимо чаще регистрировалась среди пациентов в стационаре с COVID-19, чем у госпитализированных в кардиологическое отделение ($p = 0,002$; $p = 0,001$). Шансы развития депрессии у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, были ниже в 2,82 раза, по сравнению с пациентами, имеющих COVID, $p = 0,045$. Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и выписанных из инфекционного госпиталя повышенная ситуативная тревожность регистрировалась почти у всех пациентов из двух групп (92,5; 95,92%), что может быть связано с наличием COVID-19.

Выводы. Тревожность (личностная и ситуативная) и депрессия, статистически значимо чаще зарегистрированы среди госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, в сравнении с больными, госпитализированными в кардиологический стационар без COVID-19. У пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19, повышенная тревожность и депрессия сохраняются в течение 6 месяцев после выписки.

Ключевые слова: COVID-19, тревожность, депрессия.

(Для цитирования: Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Веденская С.С. Тревожность и депрессия у пациентов с COVID-19 и сопутствующей кардиологической патологией в острый период и после выписки из стационара. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 134–139)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-134-139

E.S. KLYACHINA, O.G. SMOLENSKAYA, S.S. VEDENSKAYA

Ural State Medical University, Ekaterinburg

Anxiety and depression in patients with concomitant cardiological pathology, in the acute period of COVID-19 and among those discharged from hospital

Contact details:

Klyachina E.S. — Assistant Lecturer of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology**Address:** 3 Repina St., Ekaterinburg, Russian Federation, 620028, **tel.:** +7-904-985-60-95, **e-mail:** katrina.s.sharm@gmail.com

Psychological consequences of the COVID-19 pandemic are increasingly being reported in the scientific literature.

The purpose — to assess the level of anxiety and depression in patients with cardiological complaints with concomitant cardiovascular pathology during the acute period of COVID-19 and after discharge from the Infectious Diseases Hospital.

Material and methods. An observational cross-sectional study of 129 patients with concomitant cardiological pathology was conducted. All patients completed the Spielberg — Hanin questionnaire and the Beck scale.

Results. *Personal and situational anxiety was statistically significantly more often registered among patients in hospital with COVID-19 than in those hospitalized in the Cardiology Department ($p=0.002$; $p=0.001$). The chances of depression in patients hospitalized in the Cardiology department were 2.82 times lower compared to patients with COVID-19, $p=0.045$. Among hospitalized patients with COVID-19 and discharged from the Infectious Diseases Hospital, increased situational anxiety was registered in almost all patients from the two groups (92.5; 95.92%), which may be due to the presence of COVID-19.*

Conclusions. *Anxiety (personal and situational) and depression were statistically significantly more often registered among hospitalized patients with COVID-19 with cardiovascular complaints, compared with patients hospitalized in a Cardiology Hospital without COVID-19. In patients with cardiological pathology who had had COVID-19, increased anxiety and depression persist for six months after discharge.*

Key words: COVID-19, anxiety, depression.

(For citation: Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Vedenskaya S.S. Anxiety and depression in patients with concomitant cardiological pathology, in the acute period of COVID-19 and among those discharged from hospital. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 134–139)

Обнаруженный впервые в конце декабря 2019 г. вирус SARS-CoV-2 явился причиной глобальной пандемии, влияющей на здоровье и благополучие во всем мире. Помимо последствий для физического здоровья, экономики и общества, в научной литературе все чаще сообщается о психологических последствиях пандемии COVID-19 [1,2].

Ключевым моментом повышения уровня психосоциального напряжения населения в период пандемии COVID-19 считается распространение инфодемии, когда имеется переизбыток информации, в том числе недостоверной в социальных сетях и СМИ [3]. Кроме того, среди дополнительных факторов можно отметить страх перед самой болезнью, ограничения социальной и семейной жизни [4].

Ранее уже изучали уровень тревожности у пациентов в период вирусных инфекций. По данным одного крупного метаанализа, у пациентов с SARS-CoV и MERS-CoV была обнаружена повышенная частота когнитивных нарушений, подавленного настроения и тревоги в острый период болезни и после выздоровления [5].

В настоящее время доказано, что во время и после заражения COVID-19 пациенты также подвергаются повышенному риску депрессии и тревожности [6]. По результатам исследования Mazza M.G., Cai X. et al., примерно через 1 месяц после заражения от 31 до 38% пациентов сообщают о депрессивных симптомах, а о наличии тревоги информируют от 22 до 42% человек [7,8].

Известно, что стресс напрямую или опосредованно может влиять на развитие и течение соматических заболеваний, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [9, 10]. С неблагоприятным влиянием стресса связывают развитие и прогрессирование таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма и проводимости. Еще с середины XX в. установлена связь эмоционального стресса с развитием инсульта, инфаркта миокарда и повышенным риском летальных исходов [9].

Учитывая эти данные, особый интерес представляет изучение уровня тревожности и депрессии у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в период пандемии COVID-19.

Цель исследования — оценить уровень тревожности и депрессии у пациентов с кардиологическими жалобами, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, в острый период COVID-19 и после выписки из инфекционного госпиталя.

Материал и методы

Проведено обсервационное поперечное исследование 129 пациентов, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию. Все пациенты, на момент анкетирования имели жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы: нестабильное АД, ухудшение течения ишемической болезни сердца, нарушения сердечного ритма и проводимости. Было проведено сравнение уровня тревожности и депрессии между пациентами в острый период COVID-19 и переболевших COVID-19, а также среди госпитализированных пациентов в кардиологическое отделение без COVID-19 и госпитализированных пациентов с острым COVID-19.

Критерии включения

В исследование были включены больные, госпитализированные в инфекционный госпиталь ЦГКБ №1 и ГБ №40 г. Екатеринбург в период с июля 2020 по февраль 2022 г., с подтвержденным диагнозом COVID-19, а также пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение ЦГКБ №1 г. Екатеринбург за период февраль — апрель 2022 г. не имеющих COVID-19; пациенты старше 18 лет; наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) одного или нескольких сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально: гипертоническая болезнь, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция/трепетание предсердий, ишемический инсульт; наличие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы: нестабильное АД, ухудшение течения ишемической болезни сердца, нарушения сердечного ритма и проводимости.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет; наличие заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями, при которых невозможно объективно заполнить опросники.

В анкетировании приняло участие 129 пациентов: 40 (31,01%) пациентов заполняли анкеты в период госпитализации по поводу COVID-19, декабрь 2021 г. — февраль 2022 г. (группа 1); 49 (37,98%) переболевших COVID-19 участвовали в опросе через 6 месяцев после выписки в период с декабря 2020 г. по июнь 2021 г. (группа 2); 40 (31,01%) больных заполняли опросники в период госпитализации в кардиологическое отделение (февраль-апрель 2022 г.), в которое поступили с целью лечения ССЗ (группа 3).

Все пациенты заполнили опросник Спилберга — Ханина на выявление ситуативной и личностной

тревожности, который состоял из 40 вопросов. Для интерпретации результатов была использована следующая градация: до 30 баллов — низкий уровень тревожности; от 31 до 44 баллов — умеренная тревожность; выше 45 баллов — выраженный уровень тревожности.

Для определения наличия депрессии использовали шкалу Бека. Результаты оценивали в зависимости от набранных баллов: 0–9 баллов — отсутствие депрессии; 10–15 баллов — легкая депрессия; 16–19 баллов — умеренная депрессия; 20–29 баллов — выраженная депрессия; 30–63 баллов — тяжелая депрессия.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались в статистической программе StatTech. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей. Для категориальных переменных определены доли. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10) также определено ОШ с 95% ДИ. Сравнительный анализ количественных показателей проведен при помощи критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Результаты

При сравнении пациентов из двух групп статистически значимых различий по возрасту выявлено не было: средний возраст пациентов, госпитализированных

в инфекционный стационар, составил $66,15 \pm 7,95$ полных лет; больных, госпитализированных в кардиологическое отделение — $66,38 \pm 6,8$ полных лет, $p = 0,891$. Мужчин в группе 1 ($n = 8, 20\%$) было достоверно меньше, чем в группе 3 ($n = 23, 57,5\%$), $p = 0,001$. Женщин, соответственно, достоверно больше в группе 1 ($n = 32, 80\%$), чем в группе сравнения ($n = 17, 42,5\%$), $p = 0,001$.

В структуре жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы среди госпитализированных пациентов в кардиологический стационар статистически значимо чаще наблюдалось ухудшение течения ИБС (группа 1: $n = 3; 7,5\%$; группа 3: $n = 40; 100\%$, $p = 0,001$). Нестабильное АД достоверно чаще регистрировалось в группе 1 ($n = 27; 67,5\%$), чем в группе 3 ($n = 7; 17,5\%$), $p = 0,001$. При анализе нарушений сердечного ритма статистически значимых различий в двух группах не обнаружено (группа 1: $n = 17; 42,5\%$; группа 3: $n = 9; 22,5\%$), $p = 0,057$.

При анализе тревожности в двух группах обращает на себя внимание тот факт, что повышенная личностная и ситуативная тревожность статистически значимо чаще регистрировалась среди пациентов в стационаре с COVID-19, чем у госпитализированных в кардиологическое отделение ($p = 0,002$; $p = 0,001$) (табл.1). Шансы развития повышенной личностной тревожности были ниже в 4,39 раз, а ситуативной тревоги ниже в 28,78 раз, в группе пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, по сравнению с больными, имеющими COVID-19 (для личностной тревоги: ОШ = 0,228; 95% ДИ: 0,089–0,585; для ситуативной тревоги: ОШ = 0,035; 95% ДИ: 0,009–0,135).

Более тяжелый (выраженный) уровень личностной тревоги также достоверно чаще был выявлен у пациентов с COVID-19, чем у пациентов из кардиологического стационара ($p = 0,037$). Ситуативная тревожность умеренной степени в 1,5 раза чаще встречалась у пациентов в кардиологическом стационаре, а выраженный уровень регистрировался в 1,5 раза чаще среди пациентов с COVID-19 (табл.1).

Таблица 1. Анализ уровня тревожности и депрессии у пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь с COVID-19, в сравнении с пациентами, госпитализированными в кардиологическое отделение

Table 1. Analysis of the level of anxiety and depression in patients hospitalized to Infectious Diseases Hospital with COVID-19 compared to those hospitalized to Cardiology Department

Характеристика	Группа пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 (n=40)	Группа пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение (n=40)	p
Повышенная личностная тревожность, n (%)			
– умеренная;	29 (72,5)	15 (37,5)	0,002
– выраженная	16 (55,17)	13 (86,67)	0,037
	13 (44,83)	2 (13,33)	0,037
Повышенная ситуативная тревожность, n (%)			
– умеренная;	37 (92,5)	12 (30)	0,001
– выраженная	14 (37,84)	7 (58,33)	0,213
	23 (62,16)	5 (41,67)	0,213
Депрессия, n (%)			
– легкая;	15 (37,5)	7 (17,5)	0,045
– умеренная	12 (80)	7 (100)	0,203
	3 (20)		0,203

Шансы развития депрессии у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение, были ниже в 2,82 раза, по сравнению с пациентами, имеющими COVID-19, различия оказались статистически значимые (ОШ = 0,354; 95% ДИ: 0,125–0,997), $p = 0,045$. При анализе уровня депрессии в группе 1 достоверно преобладал легкий уровень, по сравнению с умеренным, $p = 0,002$. В группе 3 была выявлена депрессия только легкой степени у 7 (17,5 %) человек (табл. 1).

Среди причин повышенной тревожности и депрессии пациенты из группы 1 называли: страх за состояние своего здоровья (ухудшение, инвалидность, смерть); страх за жизнь и здоровье близких; проблемы с работой; невозможность получения специализированной кардиологической медицинской помощи; семейные трудности. Причинами тревожности у больных в группе 3 явились: страх за состояние своего здоровья (инвалидизация, смерть); семейные, финансовые, бытовые проблемы. Несмотря на схожесть причин в группе 1 и в группе 3, уровень тревожности и депрессии был значительно выше у пациентов с COVID-19. Поэтому можно предположить, что пандемия вызывает дополнительный стресс, который влияет на ухудшение течения ССЗ среди пациентов с COVID-19.

По результатам анализа, госпитализированные пациенты были статистически значимо старше больных, выписанных из инфекционного госпиталя: средний возраст пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составил $66,15 \pm 7,95$ полных лет; у выписанных пациентов — $59,94 \pm 7,57$ полных лет, $p < 0,001$. Разница в возрасте была обусловлена особенностями госпитализации в разные промежутки времени при COVID-19: пациенты из группы 2 находились в стационаре в период с июня по декабрь 2020 г., когда чаще госпитализировали социально активных, трудоспособных больных; пациенты из группы 1 проходили стационарное лечение с декабря 2021 г. по февраль 2022 г., и в это время преобладали больные пожилого, пенсионного возраста. Мужчин в группе 1 было 8 (20%), в группе 2 — 17 (34,69%), $p = 0,125$. Женщин, соответственно, 32 (80%) и 32 (65,31%), $p = 0,125$.

В структуре жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах преобладали пациенты с нестабильным артериальным давлением. Среди переболевших COVID-19 нестабильное артериальное давление встречалось статистически значимо чаще, чем среди пациентов в острый период (группа 1: $n = 27$; 67,5%; группа 2 — $n = 47$; 95,92%, $p = 0,002$). Количество пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости достоверно не различалось в двух группах (группа 1: $n = 17$; 42,5%; группа 2: $n = 17$; 34,69%, $p = 0,451$). Ухудшение течения ишемической болезни сердца в группе 1 наблюдалось у 3 (7,5%) человек, в группе 2 — среди 4 (8,16%) больных, $p = 1,0$.

При анализе личностной тревожности обращает внимание, что она регистрировалась в каждой группе у большей половины пациентов, различия достоверно не отличались (ОШ: 1,977; 95% ДИ: 0,808–4,841; $p = 0,133$). Однако в 1,3 раза чаще повышенная личностная тревожность определялась среди госпитализированных больных с COVID-19, что возможно связано с длительным наблюдением за пандемией COVID-19, а также с продолжительными вынужденными ограничениями (на момент анкетирования госпитализированных паци-

ентов пандемия шла уже два года). При этом в обеих группах доминировал умеренный уровень личностной тревоги над выраженным (в группе 1: $p = 0,431$, в группе 2: $p = 0,033$) (табл. 2).

Повышенная ситуативная тревожность регистрировалась почти у всех пациентов из двух групп (92,5; 95,92%), что может быть связано с наличием COVID-19 (ОШ: 0,525; 95% ДИ: 0,083–3,306; $p = 0,654$). При этом чаще регистрировался выраженный уровень ситуативной тревожности, в сравнении с умеренным (в группе 1 — в 1,6 раза чаще, в группе 2 — в 1,8 раза чаще) (табл. 2).

По результатам сравнения анализа уровня личностной и ситуативной тревожности в каждой группе пациентов выявлено, что ситуативная тревожность регистрировалась статистически значимо чаще как в группе 1, так и в группе 2, чем личностная тревога ($p = 0,019$, $p = 0,001$).

Депрессия в 1,3 раза чаще (37,5% — группа 1; 48,98% — группа 2) определялась у пациентов после выписки из инфекционного госпиталя, чем в острый период COVID-19, статистически значимые различия отсутствовали, $p = 0,278$ (табл. 2). В обеих группах достоверно преобладало легкое депрессивное расстройство над умеренным (группа 1, $p = 0,002$; группа 2, $p = 0,001$). Выраженной и тяжелой депрессии зарегистрировано не было.

Из основных причин повышенной тревожности пациенты как в острый период COVID-19, так и после выписки называли: страх за состояние своего здоровья (ухудшение, инвалидность, смерть); страх за жизнь и здоровье близких; проблемы с работой; невозможность получения специализированной медицинской помощи; страх повторного заражения вирусом SARS-CoV-2; ограничение встреч с родными людьми. Учитывая, что все вышеперечисленные причины связаны с течением пандемии, COVID-19 можно рассматривать как провоцирующий фактор ухудшения течения ССЗ у этих пациентов.

Обсуждение

Еще в начале 2020 г. Hall G. et al. прогнозировали, что COVID-19 вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых, за счет снижения физической активности, напряженной эмоциональной обстановки, повышенного уровня стресса, увеличения потребления алкоголя и курения, что является факторами риска ССЗ [11].

Среди факторов риска развития тревоги и депрессии во время COVID-19 одним из важных считается наличие сопутствующих хронических заболеваний [12]. Это связано с тем, что в социальных сетях и СМИ довольно часто освещается информация о заболеваниях, ухудшающих течение COVID-19. За счет повышенного информационного освещения пандемии, пациенты, имеющие эти заболевания, больше переживают по поводу тяжелого течения COVID-19, летального исхода, повторного заражения. В нашем исследовании были больные только с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, и уровень ситуативной тревожности как в острый период COVID-19, так и среди выписанных составил более 90%, что значительно выше, чем в исследованиях, проведенных в общей популяции [7,8,13].

По результатам некоторых исследований, пациенты с диагнозом COVID-19 имели более выраженные симптомы тревоги, депрессии и посттравматического стресса по сравнению с теми, кто не был

Таблица 2. Анализ уровня тревожности и депрессии у пациентов в острый период COVID-19 в сравнении с выписанными из инфекционного госпиталя

Table 2. Analysis of the level of anxiety and depression in patients in the acute period of COVID-19 compared to those discharged from Infectious Diseases Hospital

Характеристика	Группа пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 (n = 40)	Группа пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя (n = 49)	p
Повышенная личностная тревожность, n (%)	29 (72,5)	28 (57,14)	0,133
– умеренная;	16 (55,17)	18 (64,29)	0,484
– выраженная	13 (44,83)	10 (35,71)	0,484
Повышенная ситуативная тревожность, n (%)	37 (92,5)	47 (95,92)	0,654
– умеренная;	14 (37,84)	17 (36,17)	0,876
– выраженная	23 (62,16)	30 (63,83)	0,876
Депрессия, n (%)	15 (37,5)	24 (48,98)	0,278
– легкая;	12 (80)	22 (91,67)	0,290
– умеренная	3 (20)	2 (8,33)	0,290

инфицирован [15]. Результаты, полученные нами, подтверждают эти данные. У госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, уровень ситуативной тревожности наблюдался в 3 раза чаще (92,5 и 30%), а депрессии в 2 раза чаще (37,5 и 17,5%), чем у больных, кто не был инфицирован.

В работе Alemanno F. было продемонстрировано, что депрессия (легкой и средней степени тяжести) наблюдалась у 40% обследованных пациентов с COVID-19 в период госпитализации, она и сохранялась через месяц после выписки из больницы такой же градации [14]. При анализе уровня депрессии в острый период COVID-19 у нас получились почти аналогичные результаты (37,5%). А среди переболевших ковидной пневмонией — незначительно выше (48,98%), что возможно связать с тем, что анкетирование в этой группе пациентов проводилось в более ранний период, когда действовало много социальных ограничений (2020–2021 гг.). Мы зарегистрировали также только легкое и умеренное депрессивное расстройство, выраженной и тяжелой депрессии выявлено не было.

По нашим данным, у пациентов в острый период COVID-19 и среди переболевших значительно преобладала ситуативная тревожность, чем личностная. Учитывая, что ситуативная тревожность является результатом ответа нервной системы на раздражитель в настоящее время, мы предполагаем, что провоцирующим фактором в развитии тревоги у этих больных является COVID-19 и связанные с ним страхи.

Наши пациенты связывали развитие тревожности и депрессию с разными причинами, которые согласуются с результатами Yang Y. et al., где сообщалось, что не только страх перед самой болезнью, но и жесткие ограничения социальной и семейной жизни отрицательно сказывались на эмоциональном и когнитивном функционировании пожилых людей, часто вызывая панику и состояния тревоги [4]. Стоит заметить, что социальная изоляция и одиночество еще до пандемии COVID-19 были признаны факторами риска смертности [16].

Полученные результаты демонстрируют необходимость долгосрочной психологической поддержки и лечения пациентов с сопутствующими ССЗ, имеющих повышенную тревожность и депрессию как в острый период COVID-19, так и после выписки, с целью предотвращения обострения сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, целесообразно контролировать объем и качество информации перед размещением в СМИ и социальных сетях, что позволит снизить количество тревожных пациентов.

Выводы

1. Депрессия и тревожность (личностная и ситуативная) статистически значимо чаще зарегистрированы среди госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, в сравнении с больными, госпитализированными в кардиологический стационар без COVID-19.

2. У пациентов с кардиологической патологией, переболевших COVID-19, повышенная тревожность и депрессия сохраняются в течение 6 месяцев после выписки.

3. Уровень тревожности и депрессии целесообразно определять у каждого пациента с сердечно-сосудистой патологией, переболевших COVID-19, при диспансерном наблюдении с целью своевременного выявления и предотвращения неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Ключина Е.С.

<https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

Смоленская О.Г.

<https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

Веденская С.С.

<https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Литература

1. Galea S., Merchant R.M., Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention // JAMA Intern Med. — 2020. — Vol. 180 (6). — P. 817–818.
2. Yao H., Chen J.H., Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic // The Lancet Psychiatry. — 2020. — Vol. 7 (4). — P. e21.



3. Dong L., Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China // *Emerg Infect Dis.* — 2020. — Vol. 26 (7). — P. 1616–1618.
4. Yang Y., Li W., Zhang Q., Zhang L., Cheung T., Xiang Y.T. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak // *Lancet Psychiatry.* — 2020. — Vol. 7 (4). — P. e19.
5. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* — 2020. — Vol. 7 (7). — P. 611–627.
6. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // *Ann NY Acad Sci.* — 2021. — Vol. 1486. — P. 90–111.
7. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors // *Brain Behav Immun.* — 2020. — Vol. 89. — P. 594–600.
8. Cai X., Hu X., Ekumi I.O. et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups // *Am J Geriatr Psychiatry.* — 2020. — Vol. 28. — P. 1030–1039.
9. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55. — P. 1026–1032.
10. Андрющенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): дис....д-ра мед.наук. — М., 2011.
11. Hall G., Laddu D.R., Phillips S.A. et al. A tale of two pandemics: how will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? // *Prog Cardiovasc Dis.* — 2020. — Vol. 64. — P. 108–110.
12. Özdin S., Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender // *Int J Soc Psychiatry.* — 2020. — Vol. 66 (5). — P. 504–511.
13. Parker C., Shalev D., Hsu I., et al. Depression, anxiety, and acute stress disorder among patients hospitalized with coronavirus disease 2019: a prospective cohort study // *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* — 2021. — Vol. 62 (2). — P. 211–219.
14. Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience // *PLoS One.* — 2021. — Vol. 16 (2). — P. e0246590.
15. Guo Q., Zheng Y., Shi J., Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study // *Brain Behav Immun.* — 2020. — Vol. 88. — P. 17–27.
16. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // *Perspect Psychol Sci.* — 2015. — Vol. 10 (2). — P. 227–237.

УДК 578.834.11

Е.А. ПРАСКУРНИЧИЙ, О.С. ОРЛОВА, Н.Б. ПАВЛОВ, С.И. ЗЕНКОВА

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, г. Москва

Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период long-COVID

Контактная информация:

Орлова Ольга Сергеевна — аспирант кафедры терапии**Адрес:** 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, **тел.:** +7-926-461-10-19, **e-mail:** orlova.os@mail.ru

Влияние COVID-19 на человека до сих пор не имеет себе равных, а его долгосрочные симптомы могут обладать дальнейшим разрушительным эффектом. Согласно ряду исследований, сделан вывод о наличии такого состояния, как постковидный синдром, который представлен как ряд симптомов после завершения острой фазы заболевания. Ввиду этого, проблема лечения данных пациентов является достаточно актуальной, но пока еще не до конца решенной. Для этого необходим комплексный подход и разработка новейших методов и технологий, которые смогли бы расширить диапазон современной терапии. Одним из таких методов может явиться кислородно-гелиевая смесь (КГС).

Цель исследования — изучить действие ингаляций КГС у пациентов в периоде long-COVID.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 40 человек, находящихся в раннем постковидном периоде и имеющих симптомы «длительного COVID».

Результаты. Согласно собственным данным и ряду исследований, подогреваемая кислородно-гелиевая смесь оказывает положительное действие на газообмен, уровень гипоксии, функциональные изменения. В статье анализируются опубликованные данные о результатах применения кислородно-гелиевой смеси при лечении острого ковида и данные, полученные в результате собственного исследования, проведенного в рамках лечения постковидного периода.

Выводы. Авторы делают выводы об эффективности данного метода при лечении больных в периоде long-COVID.

Ключевые слова: гипоксия, COVID-19, постковидный синдром, кислородно-гелиевая смесь, long-COVID.

(Для цитирования: Праскурничий Е.А., Орлова О.С., Павлов Н.Б., Зенкова С.И. Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период long-COVID. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 140–145)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-140-145

E.A. PRASKURNICHY, O.S. ORLOVA, N.B. PAVLOV, S.I. ZENKOVA

Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow

Possibilities of using a heated oxygen-helium mixture in patients during the long-COVID period

Contact details:

Orlova O.S. — postgraduate student of the Therapy Department**Address:** 23 Marshal Novikov St., Moscow, Russian Federation, 123098, **tel.:** +7-926-461-10-19, **e-mail:** orlova.os@mail.ru

The impact of COVID-19 on people's lives is still unparalleled, and its long-term symptoms can have a further devastating effect. According to a number of studies, it has been concluded that there is such a condition as post-COVID syndrome, which is presented as a number of symptoms after the completion of the acute phase of the disease. In view of this, the problem of treating respiratory insufficiency is quite urgent, but has not yet been solved. This requires an integrated approach and the development of the latest methods and technologies that would be able to expand the range of modern therapy. One of such methods today is an oxygen-helium mixture (OHM).

The purpose — to study the effect of OHM inhalations in patients in the long-COVID period.

Material and methods. The study involved 40 people in the early post-COVID period with symptoms of long-COVID.

Results. According to our own research and a number of studies, the heated oxygen-helium mixture has a positive effect on gas exchange in the infiltration zone, improving both ventilation and diffusion. This article analyzes the results of the use of oxygen-helium mixture in the treatment of acute COVID and post-COVID syndrome.

Conclusion. *The authors draw conclusions about the effectiveness of this method for treating patients in the long-COVID period.*
Key words: *hypoxia, COVID-19, post-COVID syndrome, oxygen-helium mixture, long-COVID.*

(For citation: Praskurnichy E.A., Orlova O.S., Pavlov N.B., Zenkova S.I. Possibilities of using a heated oxygen-helium mixture in patients during the long-COVID period. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 140–145)

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается во всем мире уже несколько лет. Миллионами измеряется число летальных исходов, а число подтвержденных случаев коронавируса уже больше сотен миллионов. Актуальность COVID-19 сохраняется и в нашей стране, так как смертность и заболеваемость остаются достаточно высокими. Все это привело к тому, что многие исследователи начали искать и изучать влияние различных методов в лечении COVID-19.

Применение и изучение физиологических и лечебных эффектов дыхания подогретой кислородно-гелиевой смесью началось задолго до пандемии коронавирусной инфекции. Кислородно-гелиевая смесь является незаменимой дыхательной средой при производстве глубоководных водолазных работ. Подогреваемые кислородно-гелиевые газовые смеси использовались для лечения гипотермии и позже — при комплексном лечении бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью [1].

Лечебные эффекты гелия в смеси с кислородом, подогретой до температуры, значительно превышающей термонеutralный для человека диапазон, обусловлены физическими свойствами самого гелия, создающими в дыхательной газовой смеси наиболее выгодные для газообмена потоковые и диффузионные характеристики дыхательной среды, а также температурными эффектами первого и второго порядка, возникающими в организме в условиях дыхания этой газовой смесью. Использование кислородно-гелиевых смесей при COVID-19 показало выраженный лечебный эффект, вероятнее всего, вследствие уникальной способности гелия осуществлять раскрытие (физиологический рекрутмент) влажных альвеол, вследствие процесса изобарической противодиффузии, что оказывается особенно важным при нарастающей дыхательной недостаточности, вызванной COVID-ассоциированным изолированным повреждением газообменной зоны легких. В связи с этим кислородно-гелиевые смеси, применяемые ранее, стали изучаться как средства лечения острой коронавирусной инфекции.

Так, например, в ряде исследований продемонстрировано снижение гипоксии на 5 сутки и уменьшение дыхательной недостаточности у пациентов, к стандартному лечению которых были добавлены ингаляции подогретой кислородно-гелиевой дыхательной газовой смеси (КГС) [2]. У большинства больных выявлено ускорение элиминации вирусов [3]. Петриков С.С. продемонстрировал у пациентов, в терапии которых использовали КГС, повышение индекса оксигенации на 3 сутки и стойкое увеличение сатурации уже после 1 сеанса ингаляции, вследствие чего удалось снизить потребность в проведении респираторной поддержки на 3–7 суток [4]. Более быстрый регресс дыхательной недостаточности, снижение кислородозависимости и нормализация лабораторных показателей были получены Соколовой О.П. с соавт. при использовании КГС у пациен-

тов с COVID-19 [5]. Отмечено уменьшение одышки в покое и положительное влияние на проявления кашля в момент острой инфекции [6].

Также был описан клинический случай успешного лечения дыхательной недостаточности с помощью КГС у 10-месячного мальчика с коронавирусной инфекцией дыхательных путей [7].

Мы знаем, что коронавирусная инфекция не всегда заканчивается после завершения острой фазы. Период постковидных изменений имеет ряд симптомов, требующих лечения пациентов. Учитывая совокупность данных по ранее опубликованным работам и исследований применения подогретой кислородно-гелиевой смеси в острый период инфекции, было высказано предположение о возможности использования данного вида лечения и в постковидный период при сохраняющихся жалобах на дыхательный дискомфорт и одышку, что явилось основной предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование эффективности лечебных сеансов дыхания подогретой кислородно-гелиевой дыхательной газовой смесью проводилось в поликлинике № 2 ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства») на базе кафедры терапии МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошло 40 пациентов, находящихся в периоде long-COVID (30–90 дней от начала острой инфекции). Пациенты были разделены на 2 группы: I группа — получающие ингаляции КГС, II группа — контрольная. Всем пациентам были рекомендованы прогулки на свежем воздухе, полноценное белковое питание, проводилась коррекция ранее назначенной гипотензивной терапии.

Ингаляции КГС проводились на аппарате «Ингалит-Б2-01» в количестве 7 сеансов, ежедневно, с двукратной экспозицией по 5 мин, с 3-минутным перерывом. Дыхательная среда состояла из газовой смеси — 70% гелия и 30% кислорода при нагревании до 80 °C на выходе из теплообменника аппарата.

В качестве оценки действия подогреваемой 30% кислородно-гелиевой дыхательной газовой смеси на момент включения в исследование и по завершению исследования применялся ряд методов:

1. оценка архивных данных;
2. сатурация кислорода методом пульсоксиметрии (SpO₂);
3. спирометрия;
4. проба Штанге;
5. оценка одышки по шкале mMRC;

6. анкетирование пациентов по жалобам;

7. оценка равномерности легочной вентиляции путем исследования индекса легочного клиренса (LCI%), полученного методом вымывания азота медицинским кислородом.

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использован критерий Шапиро — Уилка. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). При сравнении нескольких выборок

количественных данных использовался H-критерий Краскела — Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна — Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными (связанными «до» и «после») выборками применялся W-критерий Уилкоксона.

Результаты

Группы были сопоставимы между собой по возрасту, полу, проценту поражения легочной ткани на момент острой инфекции, количеству суток от возникновения первых симптомов. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the groups included in the study

Параметр	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Попарный критерий Манна — Уитни, p *
Пол Мужской Женский	8 (30%) 12 (60%)	7 (33%) 13 (67%)	0,8232
Возраст, лет	62,0 [56,5; 69,5]	61 [51,25; 70,25]	0,7151
ИМТ, кг/м ²	29,5 [26,75; 31,33]	28,5 [27; 30,75]	0,6154
Кол-во суток	55,0 [47; 72]	57 [49; 78]	0,350
Процент поражения	37,5 [25; 48,75]	40 [25; 55]	0,6833
Сахарный диабет 2 типа Нет Есть	19 (95%) 1 (5%)	18 (94%) 2 (6%)	0,9686
Курение Нет Есть	20 (100%) 0	18 (94%) 2 (6%)	0,686
Бронхиальная астма Нет Есть	20 (100%) 0 (0%)	20 (100%) 0 (0%)	1,000
Артериальная гипертензия Нет Есть	7 (35%) 13 (65%)	4 (20%) 16 (80%)	0,4074
Ишемическая болезнь сердца Нет Есть	15 (75%) 5 (25%)	17 (85%) 3 (15%)	0,4936
САД (мм рт. ст.)	148,5 [137,5; 158]	145 [135,5; 158]	0,764
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,765
Применяемые статины Да Нет	1 (5%) 19 (95%)	2 (10%) 18 (90%)	0,321
Применяемые антикоагулянты Да Нет	4 (20%) 16 (80%)	2 (10%) 18 (90%)	0,543

Все пациенты, входившие в исследование, предъявляли жалобы на слабость — 100%, нарушение толерантности к физической нагрузке — 96%, быструю утомляемость — 96%, дыхательный дискомфорт — 47%, сухой кашель — 42%.

Контрольная группа и группа КГС на момент включения в исследование были сопоставимы по наличию предъявляемых жалоб, а именно — жалобы на слабость, утомляемость, уменьшение толерантности к физической нагрузке, сухой кашель, потливость, перебои в работе сердца, нарушение сна, боли в суставах, выпадение волос, аносмию достоверно не изменились в группе КГС по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

По завершению исследования в группе КГС, по сравнению с контрольной группой, отмечается

снижение выраженности жалоб по пятибалльной шкале на нарушение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,05$), дыхательный дискомфорт ($p < 0,05$), а также тенденция к снижению выраженности жалоб на слабость, утомляемость, сухой кашель. Жалобы на потливость, перебои в работе сердца, нарушение сна, боли в суставах, выпадение волос, аносмию достоверно не изменились в группе КГС по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

При оценке динамики гипоксии, одышки, функции внешнего дыхания выявлен ряд положительных (лечебных) эффектов при использовании ингаляций КГС (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная динамика показателей насыщения гемоглобина кислородом, одышки, спирометрии в группе КГС и контрольной группе
Table 2. Comparative dynamics of hemoglobin oxygen saturation, short breath, spirometry in the OHM and control groups

Параметр	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Попарный критерий Манна — Уитни, p^*
Балл одышки по шкале mMRC в момент включения в исследование	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,8593
Балл одышки по шкале mMRC по завершении исследования	2 [1; 2]	2 [2; 2]	0,1649
W-критерий Уилкоксона, p	$p = 0,0082^*$	$p = 0.453$	
SpO2 (%) в момент включения в исследование	96 [95; 97]	96 [94; 97]	0,7095
SpO2 (%) после завершения исследования	97 [96,5; 98]	97 [95; 97]	0,0285*
W-критерий Уилкоксона, p	0,0011*	$p = 0,0067^*$	
Дельта роста SpO2	1 [1; 2]	0 [0; 1]	0,0049*
Дельта роста Проба Штанге (с)	2 [2; 3]	0,5 [-1; 2]	< 0,001*
ЖЕЛ% на момент включения в исследование	91,5 [78,25; 95,25]	90 [82; 98,5]	0,417
ЖЕЛ% на момент завершения исследования	94,5 [87; 103,25]	89 [82,5; 100,5]	0,5525
W-критерий Уилкоксона, p	$p = 0,0021^*$	0,5021	
Прирост ЖЕЛ%	6 [2,25; 13,5]	0 [-0,5; 2]	0,0132*
ОФВ1 (%) момент включения в исследование	92 [87; 97]	92 [91; 96]	0,7903
ОФВ1 (%) на момент завершения исследования	97 [86; 101]	93 [90; 97]	0,5324
W-критерий Уилкоксона, p	$p = 0,0075^*$	$p = 0,342$	
Прирост ОФВ1 (%)	4 [0; 6]	0 [-1; 2]	0,1055

В ходе проведения исследования было выявлено существенное повышение сатурации гемоглобина кислородом в группе КГС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0285$). В группе КГС отмечен рост жизненной емкости легких в % (ЖЕЛ%) (W-критерий Уилкоксона $p = 0,0021$), также при сравнении с контрольной группой достоверно выше дельта изменения ЖЕЛ% (0,0132), дельта изменения пробы Штанге ($< 0,001^*$). В группе КГС отмечен прирост объема форсированного выдоха за 1 сек в % (ОФВ1%) (W-критерий Уилкоксона $p = 0,0075$) и снижение балла одышки по шкале mMRC (W-критерий Уилкоксона $p = 0,0082^*$).

У пациентов, включенных в исследование, определялся индекс легочного клиренса (LCI%) методом вымывания азота при множественном дыхании. Этот показатель представляет собой количество дыхательных циклов, необходимых для снижения концентрации альвеолярного индикаторного газа до заданной доли. В группе КГС в момент включения в исследование LCI% был 122 [117; 133,5], по завершении исследования отмечена тенденция к снижению LCI% 116,5 [111; 126,5] (W-критерий Уилкоксона $p = 0,055$).

В ходе наблюдения за данными пациентами не было выявлено существенных отрицательных моментов, связанных с применением ингаляций КГС. У 45% пациентов после ингаляций наблюдалась сухость во рту, которая купировалась несколькими глотками воды, поэтому данный эффект можно считать несущественным.

Обсуждение

Применение КГС, согласно анализу литературы, имело широкое использование в доковидную эру в качестве дополнительной терапии при многих респираторных заболеваниях, сопровождающихся высоким сопротивлением дыхательных путей (астматический статус с респираторным ацидозом, хроническая обструктивная болезнь легких, круп, бронхолит, дисфункции голосовых связок).

Использование гелия при патологических процессах со стороны дыхательной системы обусловлено, прежде всего, биофизиологическими эффектами данного инертного газа. Обладая низкой плотностью, гелий в смеси с потоком газов в дыхательных путях приводит к уменьшению турбулентности, что способствует снижению общего сопротивления дыхательных путей и увеличению эффективности внешнего дыхания. Подогрев дыхательной кислородно-гелиевой газовой смеси необходим для исключения охлаждения дыхательных путей в условиях высокой теплопроводности кислородно-гелиевой среды. С другой стороны, подогрев, являясь по сути технической необходимостью, становится лечебным фактором, поскольку благодаря той же теплопроводности позволяет воздействовать на терморецепторы более эффективно, исключая при этом тепловое повреждение слизистой оболочки. Дыхание подогретой кислородно-гелиевой газовой смесью ведет к увеличению скорости ее движения в бронхах при сохранении ламинарности потока, приводит к возбуждению терморецепторов с последующей дилатацией гладкой мускулатуры бронхов, способствует увеличению кровоснабжения легких и улучшению диффузии кислорода в газообменной зоне. Совокупность эффектов, путем реализации механизма Эйлера — Лильестранда в условиях более эффективной вентиляции, способствует увели-

чению функционального резерва системы внешнего дыхания при сохранении оптимального вентиляционно-перфузионного соотношения.

Клинически COVID-19 может протекать либо бессимптомно, либо вызывать широкий спектр симптомов. Размножение возбудителя SARS-CoV-2 в нижних дыхательных путях вызывает значимые изменения, которые и становятся основной причиной тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода. Лечение дыхательной недостаточности при коронавирусной инфекции — это еще не вполне решенная проблема, требующая комплексного подхода и разработки новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии. Есть данные, что подогреваемая кислородно-гелиевая смесь оказывает положительное действие на газообмен в зоне инфильтрации за счет улучшения как вентиляции, так и перфузии. Метод действительно открывает широкую терапевтическую перспективу при лечении состояний, сопровождающихся повреждением дистальных отделов респираторного тракта.

Низкая плотность и высокая диффузионная способность гелия позволяют ему, а главное кислороду, входящему в состав смеси, проникать через суженные бронхи, а также посредством коллатеральной вентиляции через непораженные соседние участки легкого в очаг воспаления. Повышенное (за счет изобарической противодиффузии) давление в альвеолах благодаря потоку гелия и снижению растворения азота препятствует развитию ателектазов. [8]. Одним из показателей, характеризующих нарушения в дистальных отделах дыхательных путей, является индекс легочного клиренса. Учитывая тенденцию к снижению LCI после прохождения курса ингаляций КГС, можно отметить, что происходит восстановление равномерности легочной вентиляции. Кроме того, гелий улучшает транспорт кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, а высокий (по сравнению с азотом и аргоном воздуха) коэффициент диффузии кислорода и (тем более) углекислого газа в гелии обеспечивает поддержание газообмена в очаге инфильтрации. Подогреваемая кислородно-гелиевая смесь, достигая респираторной части легких, вызывает стойкую, глубокую, длительную интенсификацию альвеолярной перфузии с увеличением диаметра микрососудов легких в 3–10 раз [9].

Помимо описанного в ряде исследований использования подогретой кислородно-гелиевой дыхательной газовой смеси в острый период коронавирусной инфекции, нами были доказаны положительные эффекты его применения у пациентов с сохраняющимися симптомами в период long-COVID. Применение подогреваемых ингаляций КГС способствует снижению жалоб на дыхательный дискомфорт, увеличению толерантности к физической нагрузке, увеличению ЖЕЛ%, повышению эффективности насыщения гемоглобина кислородом, улучшению выполнения пробы Штанге, в процессе лечения в группе наблюдается повышение ОФВ1. Также в группе КГС отмечено снижение жалоб на слабость, сухой кашель, одышку.

Учитывая эти данные, на наш взгляд, применение подогретой кислородно-гелиевой дыхательной газовой смеси у пациентов с астеническими проявлениями, дыхательным дискомфортом, кашлем, при снижении показателей внешнего дыхания и снижении эффективности насыщения гемоглобина

кислородом в результате перенесенного COVID-19 является обоснованным и целесообразным. Учитывая доковидный положительный опыт изучения ингаляций КГС у пациентов с бронхиальной астмой и обструктивными заболеваниями легких, это может быть интересным в качестве проведения исследований с прицельным изучением пациентов в посковидном периоде с преобладанием обструктивных проявлений или на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Выводы

Благодаря уникальным физическим свойствам гелий в смеси с кислородом, подогретой до температуры, превышающей термонеutralный для человека диапазон на 35–40 °С, при поступлении в дыхательные пути способствует созданию в них наилучших условий для массопереноса метаболически-активных газов и, по-видимому, судя по стойкой тенденции к нормализации индекса равномерности легочной вентиляции, способствует уменьшению количества воздушных ловушек и гиповентилируемых участков легочной ткани. Это сопровождается заметным и быстрым регрессом патологической симптоматики у пациентов, перенесших COVID-19 и обратившихся в лечебное учреждение с остаточными явлениями, значительно нарушающими их качество жизни. Судя по полученным в исследовании результатам, лечебные сеансы дыхания подогретой кислородно-гелиевой смесью могут быть рекомендованы к использованию в периоде лонд-COVID.

Праскурничий Е.А.

<https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

Орлова О.С.

<https://orcid.org/0000-0002-7222-9731>

Павлов Н.Б.

<https://orcid.org/0000-0002-0540-1095>

Зенкова С.И.

<https://orcid.org/0000-0003-1161-713X>

Литература

1. Логунов А.Т., Мосягин И.Г., Павлов Н.Б. Подогретые кислородно-гелиевые смеси: история применения в медицине // Морская медицина. — 2022. — Т. 8, № 1. — С. 20–37.
2. Балагова Л.Э., Маржохова А.Р. Опыт кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19. Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения»: сборник тезисов конференции. — М., 2022. — С. 6–7.
3. Иванова А.С. Использование кислородно-гелиевых смесей при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 / В сб.: Кузбасс: образование, наука, инновации. Молодежный вклад в развитие научно-образовательного центра «Кузбасс». Материалы X Инновационного конвента. — Кемерово, 2022. — С. 216–217.
4. Петриков С.С., Журавель С.В. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 // Вестник РАМН. — 2020. — Т. 75, № 5S. — С. 353–362.
5. Соколова О.П., Макарова А.В., Серезвин И.Н. Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19 // Медицинский альянс. — 2021. — Т. 9, № 2. — С. 8–14.
6. Цыганков К.А., Лахин Р.Е. Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — Т. 19, № 1. — С. 18–24.
7. Morgan S.E., Vukin K., Mosakowski S., Solano P., Stanton L., Lester L. et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute airflow obstruction // Respir Care. — 2014. — Vol. 59 (11). — P. e166–e170. DOI: 10.4187/respcare.02728
8. Павлов Н.Б., Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А., Павлов Н.Б., Буравкова Л.Б., Попова Ю.А., Манюгина О.В., Сытник Е.Б. Исследования физиологических эффектов дыхания подогретыми кислородно-гелиевыми смесями // Физиология человека. — 2003. — Т. 29, № 5. — С. 69–73.
9. Лахин Р.Е. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «гелиокс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) // Неотложная медицинская помощь. — 2021. — С. 430–437.

ЮБИЛЕЙ

УДК 616-079.3:61

М.К. МИХАЙЛОВ¹, С.А. РЫЖКИН¹⁻⁵, Д.В. ВАСЕЕВ^{1,6}¹Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва⁵ФЦТРБ–ВНИВИ, г. Казань⁶Межрегиональный клинико–диагностический центр, г. Казань

95 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала РМАНПО Минздрава России

Контактная информация:**Васеев Дмитрий Валерьевич** — ассистент кафедры лучевой диагностики, врач отделения рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения**Адрес:** 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12а, **тел.:** +7-960-040-60-98, **e-mail:** dvaseew@mail.ru

В статье описана история становления кафедры лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии, которая тесно связана с историей развития рентгенологии в Казани. В 1920 г. в Казани был организован государственный институт усовершенствования врачей. Правление института приняло решение об организации на базе терапевтической клиники лаборатории и рентгеновского кабинета. Первое исследование больных проводил сам ректор профессор Р.А. Лурия. В 1927 г. организована кафедра лучевой диагностики, а первым заведующим кафедрой был избран приглашенный из Ленинграда ученик профессора М.И. Неменова приват-доцент Р.Я. Гасуль. В последние годы кафедрой заведовали профессора Э.Ф. Роттермель, Д.Е. Гольдштейн, М.Х. Файзуллин, а с 1982 г. по настоящее время заведующий кафедрой лучевой диагностики — профессор М.К. Михайлов. В свой 95-летний юбилей кафедра лучевой диагностики продолжает держать высокую планку в подготовке высококвалифицированных специалистов по лучевой диагностике и в научной деятельности.

Ключевые слова: Казанская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики, 95-летний юбилей.

(Для цитирования: 95 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала РМАНПО Минздрава России. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 146–151)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-146-151

M.K. MIHAILOV¹, S.A. RYZHKIN¹⁻⁵, D.V. VASEEV^{1,6}¹Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan²Kazan State Medical University, Kazan³Kazan Federal (Volga Region) University, Kazan⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow⁵FSBSI «FCTRBS-ARRVI», Kazan⁶Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

95th anniversary of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact details:**Vaseev D.V.** — postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics, Endovascular Surgeon**Address:** 12a Karbyshev St., Kazan, Russian Federation, 420101, **tel.:** +7-960-040-60-98, **e-mail:** dvaseew@mail.ru

The article describes the history of the formation and development of the Department of Radiation Diagnostics of the Kazan State Medical Academy, which is closely connected with the development of radiology in Kazan. In 1920, the Institute for Doctor's Qualification Improvement was organized in Kazan. The Board of the Institute decided to organize a laboratory and an X-ray unit on the basis of therapeutic clinic. The first examination of patients was conducted by the Rector, Professor A.R. Lurija. In 1927, the Department of Radiation Diagnostics was organized; Associate Professor R.Ya. Gasul', apprentice of Professor M.I. Nemenov, was invited from Leningrad and elected the Head of the Department. During the recent years, Professors E.F. Rottermel', D.E. Gol'dshtein, M.Kh. Faizullin were Heads of the Department and since 1982 till present Professor M.K. Mikhailov has been the Head of the Department of Radiation Diagnostics. On its 95th anniversary, the Department of Radiation Diagnostics continues to hold a high level in the training of highly qualified specialists in radiation diagnostics and in scientific activities.

Key words: Kazan State Medical Academy, Department of Radiation Diagnostics, 95th anniversary.

(For citation: Mihailov M.K., Ryzhkin S.A., Vaseev D.V. 95th anniversary of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 146–151)



Рисунок 1. Р.Я. Гасуль
Figure. R.Yu. Gasul'

История казанской рентгенологической школы берет свое начало на стыке XIX–XX вв., когда уже через несколько лет после открытия X-лучей немецким физиком Вильгельмом Конрадом Рентгеном (1895) [1, 2] в Казани стали использовать рентгеновское излучение в медицинских целях.

В 1908 г. в Казани функционировали 8 рентгеновских аппаратов [3], с использованием которых сотрудники Казанского университета — профессора В.И. Разумовский, П.И. Тихов, Н.И. Котовщиков начали проводить диагностику заболеваний внутренних органов и различных аномалий их развития [4].

По инициативе организатора и первого ректора Казанского ГИДУВа профессора Романа Альбертовича Лурия в начале 1920-х гг. при кафедре внутренних болезней был открыт первый рентгенологический кабинет, а в последующем рентгенологическое отделение [5, 6].

Профессор Р.А. Лурия не был рентгенологом, однако, используя опыт зарубежных командировок в Германию и Швейцарию, впервые начал чтение лекций по рентгенодиагностике болезней внутренних органов [5, 6].

4 февраля 1927 г. на заседании Совета Казанского ГИДУВа рассматривается вопрос об организации в институте самостоятельной кафедры рентгенологии на базе рентгенологического отделения [6, 7]. В те годы в Казани еще не было высококвалифицированных специалистов. Для руководства кафедрой из Ленинграда был приглашен приват-доцент Рувим Яковлевич Гасуль (рис. 1) — ученик профессора М.И. Неменова.

Основной целью кафедры рентгенологии стала подготовка врачей-рентгенологов. Не хватало не только рентгеновских аппаратов и специалистов, но и не существовало учебных планов и программ, в связи с чем возникла необходимость их срочно подготовить.

В 1928 г. состоялся Международный конгресс рентгенологов и радиологов в Стокгольме, на котором заведующий кафедрой Р.Я. Гасуль выступил с докладом, поделился опытом в преподавании рентгенологии.

Впервые в стране были определены задачи кафедры рентгенологии, которые заключались в обучении практикующих врачей общей сети биологическим, диагностическим и терапевтическим основам рентгенологии, а также в организации первичной подготовки.

В год открытия кафедры, в 1927 г., под руководством Р.Я. Гасуля было организовано научное общество рентгенологов и радиологов. Создание кафедры и общества рентгенологов стало мощным стимулом развития рентгенологии в Казани и республике. К середине 1930-х гг. в Татарстане функционировало уже более 30 рентгеновских аппаратов отечественного производства [5–7].

Параллельно с решением задач по рентгенодиагностике кафедра уже с первых лет работы активно занималась развитием рентгенотерапии: в 1929 г. приобретены новейшие для того времени аппараты Stabilivolt, только за 1934 г. выполнено около 4000 процедур глубокой и 1500 процедур поверхностной рентгенотерапии. В 1934 г. на базе кафедры рентгенологии открыто онкологическое отделение по борьбе со злокачественными опухолями [5–7].

С 1933 г. на кафедре рентгенологии Казанского ГИДУВа также проводились курсы усовершенствования для рентгенолаборантов. Преподаванием

этих разделов занимались опытные специалисты-рентгентехники В.А. Новиков и А.П. Макаров.

После перевода Р.Я. Гасуля в Одессу с 1938 по 1941 гг. кафедрой руководил профессор Эрнст Фридрихович Роттермель (рис. 2), ученик профессора С.А. Рейнберга.

Будучи заведующим кафедрой, профессор Э.Ф. Роттермель способствовал дальнейшему ее росту, авторитету среди медицинской общественности и практических врачей. В 1942 г. Э.Ф. Роттермель мобилизуется в армию на строительство Казанской

железной дороги Свияжск — Ульяновск в должности заведующего рентгеновским кабинетом. По возвращении из армии по болезни в 1944 г. профессор Э.Ф. Роттермель работал на кафедрах хирургии № 2 и терапии № 2, а с 1947 г. он поступает на работу в Ленинградский институт усовершенствования врачей [5–7].

В 1942 г. на должность заведующего кафедрой был избран профессор Дмитрий Ефимович Гольдштейн (рис. 3), проработавший в этой должности до 1953 г.



Рисунок 2. Э.Ф. Роттермель
Figure 2. E.F. Rottermel



Рисунок 3. Д.Е. Гольдштейн
Figure 3. D.E. Goldstein

В период Великой Отечественной войны деятельность кафедры была направлена на подготовку рентгенологов для военных госпиталей, обслуживание раненых, совершенствование методов рентгенодиагностики травм различных органов. Сотрудники кафедры М.Х. Файзуллин, М.С. Перлин, А.Н. Кревер, Х.З. Гизатуллин возглавляли рентгеновские отделения эвакогоспиталей, Д.Е. Гольдштейн был инспектором по рентгенологии Управления эвакогоспиталей Наркомздрава РСФСР [6–8].

В годы войны было перемонтировано более 20 рентгеновских установок из гражданской сети для эвакогоспиталей. Мастерская рентгеностанции была организована на кафедре рентгенологии Казанского ГИДУВа. Напряженный труд по обслуживанию раненых сотрудники кафедры сочетали с научными исследованиями, которые стали крупным вкладом в военно-полевую рентгенологию: это работы по фистулографии в клинике боевых травм (Д.Е. Гольдштейн), рентгенодиагностике ранений черепа (М.Х. Файзуллин), рентгенодиагностике ранений грудной клетки (А.Н. Кревер) и др. [8, 9].

Послевоенный период в деятельности кафедры характеризуется количественным и качественным ростом, расширением рентгенологической помощи, совершенствованием подготовки кадров. В 1945 г. Д.Е. Гольдштейн защищает докторскую диссертацию на тему «Диагностическая ценность и методика фистулографии в клинике боевых травм», которая представила ряд важных для клиники новых фактов, особенно по таким разделам, как военная урология, полостная хирургия, нейрохирургия.

Заслуженный деятель науки ТАССР и заслуженный врач ТАССР Д.Е. Гольдштейн издал около 70 научных работ, 9 монографий, одна из них — «Вопросы клинико-рентгенологической диагностики закрытых переломов трубчатых костей» — стала настольной книгой хирургов, травматологов, рентгенологов [6, 8]. Под его руководством выполнены 3 кандидатские диссертации.

В 1956 г. Д.Е. Гольдштейн организовал кафедру лучевой диагностики и лучевой терапии на базе онкологического диспансера и заведовал ей до 1967 г. После его ухода, с 1967 по 1992 гг., кафедру луче-

вой терапии возглавляла заслуженный деятель науки ТАССР, профессор Галина Ивановна Володина. После объединения кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с кафедрой рентгенологии Г.И. Володина перешла на должность профессора объединенной кафедры, которая стала носить название кафедры лучевой диагностики [9].

С 1953 по 1982 гг. кафедрой рентгенологии заведовал заслуженный деятель науки ТАССР и РСФСР, профессор Мидхат Харисович Файзуллин (рис. 4). В эти годы сформировалась Казанская школа нейро-рентгенологии, главными научными направлениями стали рентгенодиагностика и лучевая терапия неврологических, глазных, ЛОР-заболеваний, придаточных полостей носа, флюорография черепа, пищеварительного тракта. Высокий педагогический

и научный авторитет сотрудников кафедры дал возможность проводить большое количество выездных циклов в крупных городах России. Под руководством профессора М.Х. Файзуллина подготовлены 5 докторов и 16 кандидатов медицинских наук, он автор 7 монографий и 130 печатных работ [5–7, 9].

С 1982 г. по настоящее время заведующим кафедрой лучевой диагностики является действительный член Академии наук РТ, заслуженный деятель наук РФ и РТ, профессор Марс Константинович Михайлов (рис. 5), воспитанник кафедры рентгенологии. На протяжении 27 лет (1980–2007) он совмещал должность заведующего кафедрой с должностью ректора Казанского ГИДУВа, с 1995 г. — Казанской медицинской академии последипломного образования [6, 9].



Рисунок 4. М.Х. Файзуллин
Figure 4. M.Kh. Fayzullin



Рисунок 5. М.К. Михайлов
Figure 5. M.K. Mikhailov

В 1990 г. на базе Республиканского медицинского центра была организована лаборатория лучевых методов диагностики, в том числе ультразвуковой диагностики. Несмотря на то, что в практическом здравоохранении появилось большое количество аппаратов для ультразвуковой диагностики, специалистов катастрофически не хватало [6].

В 1992 г. с объединением кафедры рентгенологии и кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии организована кафедра лучевой диагностики, которая стала заниматься освоением и развитием новых методов медицинской визуализации. В свою очередь, изменились и требования к специалисту по лучевой диагностике, который должен обладать глубоким знанием базисных дисциплин, клинической медицины, компьютерных технологий.

В первую очередь кафедре были необходимы преподаватели высокой квалификации, поэтому подготовка кадров началась именно с преподавательского состава. Вскоре были защищены 5 докторских и десятки кандидатских диссертаций при научном руководстве и консультации заведующего кафедрой профессора М.К. Михайлова.

Далее была организована подготовка специалистов по общей рентгенологии и по ультразвуковой диагностике. В 2011 г. от кафедры лучевой диагностики отделилась и начала самостоятельную работу кафедра ультразвуковой диагностики, заведующим которой стал воспитанник кафедры лучевой диагностики профессор Мунир Габдулфатович Тухбатуллин.

Для полноценного обучения специалистов по лучевой диагностике необходимо иметь, кроме высоко-

квалифицированных преподавателей еще и современное диагностическое оборудование, поэтому базы кафедры располагаются в крупных медицинских центрах города и республики, оснащенных современным оборудованием.

В настоящее время признано, что успех в диагностике и лечении заболеваний различных органов и систем возможен только благодаря интеграция деятельности врачей различных специальностей. Причем вопросы диагностики часто бывают наиболее важными. По этой причине сотрудниками кафедры лучевой диагностики и кафедры детской невропатологии совместно изучались проблемы родовых повреждений центральной нервной системы у детей. Как показали исследования, при изучении проблем родовых повреждений у детей наряду с церебральным поражением часто возникают родовые повреждения спинного мозга и позвоночника, чаще в шейном отделе с поражением позвоночных артерий. Травматизация именно на цервикальном уровне играет основную роль в патогенезе расстройств спинного мозга с частым вовлечением в патологический процесс позвоночных артерий.

Ранее ни в отечественной, ни в зарубежной литературе эти вопросы не освещались. Результаты исследований, проведенных профессором М.К. Михайловым и его учениками с использованием методов лучевой диагностики позвоночника и спинного мозга и ангиографии позвоночных артерий у детей, позволили предложить классификацию родовых повреждений. На основании проведенных исследований опубликована монография «Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника у детей» (М.К. Михайлов). Монография переиздана в Москве (2001) [6, 7, 10]. Защищены десятки диссертаций по указанной проблеме.

Под руководством профессора М.К. Михайлова защищены 27 докторских и 59 кандидатских диссертаций, не только по лучевой диагностике, но и по смежным медицинским специальностям. Он является автором более 500 печатных работ, 40 монографий, руководств, учебных пособий.

Лучевые методы исследования оказались весьма эффективными в сочетании с клинико-лабораторными методами для изучения патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально зависимых заболеваний. В этом направлении проведены совместные исследования с эндокринологами и акушер-гинекологами.

Общеизвестно значение лучевых методов исследования в диагностике онкологических заболеваний брюшной полости, мочеполовой системы, головного мозга. Научные исследования в этой области проводились совместно с онкологами, урологами, хирургами Казани, Чебоксар, Минска [11].

На кафедре разработаны и внедрены в клиническую практику методики рефлексометрии и динамической контрастной магнитно-резонансной томографии с помощью быстрых импульсных последовательностей, позволяющих проводить исследования на задержке дыхания. Разработан диагностический алгоритм обследования больных с очаговыми поражениями печени. Точная локализация очаговых изменений, определение стадийности и васкуляризации опухолевого процесса определяют тактику хирургического и эндоваскулярного методов лечения.

На основе новых усовершенствованных методов разработан и внедрен в клинику алгоритм лучевых

методов исследования для определения распространенности опухолевого процесса при раке желудка.

Предложена модификация трансабдоминальной ультрасонографии желудка с применением спазмолитических препаратов, позволяющая четко визуализировать стенки желудка и их экоструктуру в условиях дифференциальной диагностики злокачественных опухолей желудка.

Предложен новый индивидуальный нормируемый критерий количественной оценки гипертензии малого круга кровообращения, сопоставимый во всех возрастных и нозологических группах больных.

Актуальна проблема оценки состояния костной ткани, степени ее минерализации в целях дифференциальной диагностики различных форм рахита. Определены критерии для каждой формы заболевания, характеризующие состояние костных структур.

В настоящей статье отражена лишь часть научных исследований, проведенных сотрудниками кафедры лучевой диагностики и соискателями докторских и кандидатских диссертаций. Всего за эти годы на кафедре выполнено более 40 докторских и 140 кандидатских диссертаций, опубликованы десятки монографий и сотни статей.

В вопросах подготовки кадров и внедрения научных исследований в практику здравоохранения большое значение придается работе Республиканского научного общества рентгенологов и радиологов. С 1982 г. председателем общества является профессор М.К. Михайлов, с 1991 г. общество переименовано в ассоциацию лучевых диагностов [5–7, 9].

В подготовке высококвалифицированных специалистов как докторов, так и кандидатов медицинских наук большую роль сыграло функционирование в Казанской медицинской академии последипломного образования Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (председатель Совета с 1980 по 2015 гг. профессор М.К. Михайлов).

С 2005 г. по настоящее время на кафедре осуществляется значимая работа по изучению радиационного воздействия на пациентов и медицинский персонал при выполнении рентгенологических процедур, которая послужила формированию нового научного направления кафедры лучевой диагностики. Начало положено с кандидатской диссертации «Обеспечение радиационной безопасности населения при проведении массовых профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки», выполненной на тот момент аспирантом Сергеем Александровичем Рыжкиным под руководством доцента кафедры лучевой диагностики, главного рентгенолога МЗ РТ Рашида Анваровича Зарипова и при консультативной помощи заведующего кафедрой радиационной гигиены Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессора Сергея Ивановича Иванова (г. Москва). Богатый опыт практической работы и результаты дальнейших исследований в области радиационной безопасности отразились в циклах лекций, прочитанных врачам-слушателям КГМА, а также в диссертационном исследовании на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненном и защищенном в 2019 г. д.м.н. С.А. Рыжковым при научном консультировании академика АН РТ, профессора М.К. Михайлова и член-корреспондента РАН, профессора Р.Ш. Хасанова. В настоящее время в научных



работах учеников д.м.н. С.А. Рыжкина — к.м.н. Б.М. Шарафутдинова и аспиранта Д.В. Васеева — освещаются вопросы оптимизации лучевой нагрузки при выполнении рентгенэдоваскулярных диагностических и лечебных вмешательств. Актуальность данного направления определяется ежегодно увеличивающимся количеством выполняемых рентгенологических процедур и усложняющимися методами их выполнения. В связи с этим в 2022 г. в паспорт научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» под п. 13 включено новое направление исследований, а именно «Исследование научных основ обеспечения общей и радиационной безопасности пациентов, персонала, населения и окружающей среды при медицинском использовании источников ионизирующего излучения».

Все преподаватели кафедры — высококвалифицированные специалисты, пользующиеся большим уважением врачей-курсантов, коллег, пациентов, наряду с педагогической и научной деятельностью они проводят большую консультативную и лечебную работу и служат достойным примером для начинающих специалистов.

В свой 95-летний юбилей кафедра лучевой диагностики продолжает держать высокую планку в подготовке высококвалифицированных специалистов по лучевой диагностике и в научной деятельности.

Васеев Д.В.

<https://orcid.org/0000-0002-9409-8410>

Михайлов М.К.

<https://orcid.org/0000-0002-8431-7296>

Рыжкин С.А.

<https://orcid.org/0000-0003-2595-353X>

Литература

1. Иоффе А.Р. Вильгельм Конрад Рентген. О новом роде лучей. — Л., 1933. — 115 с.
2. Рейнберг С.А. Жизнь В.К. Рентгена и история открытия рентгенологических лучей. — М., 1948. — 115 с.
3. Гольдгаммер Д.А. О природе X-лучей Рентгена // Изв. физико-математического общества при Казанском университете. — 1896. — № 1. — С. 1–6.
4. Котовщиков Н.И. Значение рентгеновских лучей для диагностики внутренних болезней // Дневник общества врачей при Казанском университете. — 1987. — Вып. II. — С. 89–105.
5. Михайлов М.К. 90 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии последипломного образования // Лучевая диагностика и терапия. — 2016. — № 4 (7). — С. 104–107.
6. Михайлов М.К. 90 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии последипломного образования // Казанский медицинский журнал. — 2017. — № 98 (1). — С. 144–148.
7. Михайлов М.К. 90 лет кафедре лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2017. — № 98 (1). — С. 54–57.
8. Михайлов М.К. Юбилейная дата к 120-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки и заслуженного врача, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Ефимовича Гольдштейна // Поволжский онкологический вестник. — 2018. — № 10 (4). — С. 50–52.
9. Лучевая диагностика и лучевая терапия: этапы становления в Республике Татарстан (к 90-летию организации кафедры): учебно-методическое пособие для врачей / М.К. Михайлов, И.М. Михайлов. — Казань: Участок ротационной печати НБ КГМА, 2018. — 56 с.
10. Михайлов М.К. Рентгенодиагностика родовых повреждений позвоночника у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. — 176 с.
11. Трофимова Т.Н., Карабанович Е.В., Карлова Н.А., Бойцова М.Г. От рентгена сквозь столетие // Лучевая диагност. и терап. — 2015. — № 6. — С. 107–112.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015 и 01.02.2022)

- электронная версия на сайте научной библиотеки (www.elibrary.ru);
- архивная версия журнала – www.pmarchive.ru;
- сайт редакции – www.mfvt.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 — malts@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.

! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), 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 (корректурой, 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 30101810600000000603

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 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. ИВАНОВА¹, А.А. ПЕТРОВ²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

²Ижевская 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. IVANOVA¹, A.A. PETROV²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

²Nizhny 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»