

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 24	№ 3	Volume 24
--------	-----	-----------

2021

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.  
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета  
имени С. И. Георгиевского

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор  
**Н. В. Иванова**

Заместитель главного редактора  
**И. И. Фомочкина**

Ответственный секретарь  
**М. А. Плотникова**

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконов, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,  
А. А. Воробьев, Л. Дубаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,  
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,  
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,  
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,  
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
nauka\_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.  
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,  
индексируются в базах РИНЦ (e\_Library.ru) и Google Scholar.  
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.  
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом  
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского  
(протокол № 7 от 26.08.2021 г.)

#### **УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,  
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2021

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

- Безруков С. Г., Безруков Г. С., Таримов К. О., Иващенко Н. А.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ ВИНОГРАДА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....6
- Bezrukov S. G., Bezrukov G. S., Tarimov C. O., Ivacshenko N. A.**  
THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF POLYPHENOLIC GRAPE PROCESSING PRODUCTS IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME.....6
- Крутова В. А., Коваленко Я. А., Рязанцев И. И., Трунян Д. Г., Малько А. В.**  
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ СПЕРМЫ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ .....12
- Krutova V. A., Kovalenko Y. A., Ryazantsev I. I., Trunyan D. G., Malko A. V.**  
ANALYSIS OF THE EFFECT OF CRYOPRESERVED SPERM ON EMBRYOLOGICAL PARAMETERS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS .....12
- Курченкова О. В., Харламова У. В., Яйцев С. В., Важенин А. В., Абдалов А. О.**  
ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ .....19
- Kurchenkova O. V., Kharlamova U. V., Yaytsev S. V., Vazhenin A. V., Abdalov A. O.**  
CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES ASSOCIATED WITH NUTRITIONAL INSUFFICIENCY IN PALLIATIVE CANCER PATIENTS .....19
- Неуймина Г. И., Бутырская И. Б.**  
ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ И ОЧНОМ ОБУЧЕНИИ.....24
- Butyrskaiа I. B., Neuimina G. I.**  
PARAMETERS OF MEDICAL STUDENTS LIFE MODE IN DISTANT ANF FULL-TIME EDUCATION.....24
- Равлюк Д. А., Бекирова Э. Ю., Мараках Марван Якин Нажи, Бородавкин Д. В., Горлова Н. А.**  
МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ.....29
- Ravlyuk D. A., Bekirova E. Yu., Marakah Marwan Yakin Naji, Borodavkin D. V., Gorlova N. A.**  
MEDICAL AND SOCIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH UROGENITAL TRICHOMONIASIS .....29
- Черноротов В. А., Еременко С. Н., Костенич В. С., Безруков О. Ф.**  
ПРОЯВЛЕНИЕ COVID- 19 ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У ВЗРОСЛЫХ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ БЕЗ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ .....35
- Chernorotov V. A., Eremenko S. N., Kostenich V. S., Bezrukov O. F.**  
THE MANIFESTATION OF COVID 19 INDUCED NEPHROPATHY IN ADULTS ON NON-ENCHANCED COMPUTER TOMOGRAPHY.....35
- Шадчнева Н. А., Федуличев П. Н.**  
ТЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.....41

<b>Shadchneva N. A., Fedulichev P. N.</b> FEATURES OF THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD OF ELDERLY PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT UNDERGOING HIP FRACTURE SURGERY IN THE COVID-19 PANDEMIC.....	41
<b>Яцков И. А., Белоглазов В. А., Николаева А. П., Кубышкин А. В., Зяблицкая Е. Ю., Куницкая Ю. Е., Лавренчук Э. Н., Кодякова Н. И.</b> КАТЕПСИН G У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ .....	49
<b>Yatskov I. A., Beloglazov V. A., Nikolaeva A. P., Kubyshkin A. V., Zyablitskaya E. Yu., Kunitskaya J. E., Lavrenchuk E. N., Kodyakova N. I.</b> CATHEPSIN G IN PATIENTS WITH VIRAL SARS-COV-2 LUNG DISEASE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA.....	49

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

#### CLINICAL CASES

<b>Голомидов А. Н., Бутырский А. Г., Османов М. И., Ульянов А. А., Ахмедханов М. А.</b> ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА .....	58
<b>Golomidov A. N., Butyrskii A. G., Osmanov M. I., Ulyanov A. A., Akhmedkhanov M. A.</b> INTRA-ABDOMINAL THROMBOTIC COMPLICATIONS OF POST-COVID SYNDROME .....	58
<b>Килесса В. В., Гришин М. Н., Черноротов В. А., Жукова Н. В., Шкадова М. Г., Гришин М. М., Корчагина Е. О.</b> ПОСТКОВИДНЫЙ ЛЕГОЧНОЙ ФИБРОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ.....	64
<b>Kilessa V. V., Grishin M. N., Chernorotov V. A., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Grishin M. M., Korchagina E. O.</b> POSTCOVID PULMONARY FIBROSIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE .....	64
<b>Крюгер Е. А., Бобрышева А. В., Рымаренко Н. В.</b> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ .....	69
<b>Kruger E. A., Bobrysheva A. V., Rymarenko N. V.</b> FEATURES OF THE CURRENT OF MEDITERRANEAN SPOTTED FEVER IN CHILDREN - A LOOK AT THE PROBLEM .....	69

### ОБЗОРЫ

#### REVIEWS

<b>Климчук А. В., Белоглазов В. А., Заяева А. А., Вахрушева А. В.</b> АТЕРОСКЛЕРОЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ.....	77
<b>Klimchuk A. V., Beloglazov V. A., Zayaeva A. A., Vahrusheva A. V.</b> ATHEROSCLEROSIS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS, THE ROLE OF INFLAMMATION, THERAPEUTIC STRATEGIES, PROSPECTS FOR THE USE OF NANOTECHNOLOGY .....	77
<b>Колесник К. А., Каблова О. В., Северинова С. К.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРОДОНТИИ У ДЕТЕЙ.....	90
<b>Kolesnik K. A., Kablova O. V., Severinova S. K.</b> MODERN CONCEPTS OF THE ETIOLOGY OF HYPERODONTIA IN CHILDREN.....	90
<b>Майлян Э. А., Эседова А. Э., Резниченко Н. А., Румянцева З. С., Идрисова М. А., Зяблицев Д. В., Костецкая Н. И., Ворожко А. А.</b> РОЛЬ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА.....	97

**Maylyan E. A., Esedova A. E., Reznichenko N. A., Romyantceva Z. S.,**

**Idrisova M. A., Zyablitsev D. V., Kostetskaya N. I., Vorozhko A. A.**

ROLE OF VITAMIN D IN REGULATION OF IMMUNE FACTORS, PARTICIPATING IN THE PATHOGENESIS OF  
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS.....97

**Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Ряпова Э. И., Довгань М. А.**

НЕОБХОДИМОСТЬ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ .....105

**Porova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Ryapova E. I.**

THE NEED FOR SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN THE REPRODUCTIVE PERIOD .....105

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ ВИНОГРАДА В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Безруков С. Г., Безруков Г. С., Таримов К. О., Иващенко Н. А.

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Безруков Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ph.bezrukov@gmail.com

**For correspondence:** Bezrukov Sergey Grigoryevich, MD, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: ph.bezrukov@gmail.com

### Information about authors:

Bezrukov S. G., <http://orcid.org/0000-0002-4362-5946>;

Bezrukov G. S., <http://orcid.org/0000-0001-5312-0100>;

Tarimov C. O., <https://orcid.org/0000-0001-6246-3551>;

Ivacshenko N. A., <https://orcid.org/0000-0002-4960-9912>;

### РЕЗЮМЕ

В течение 12 недель полифенолы винограда применяли у 30 крыс линии «Wistar» на фоне фруктозной модели метаболического синдрома. Все животные находились на стандартном пищевом рационе. Были сформированы 3 группы наблюдений: 1 - контрольная (10 животных ежедневно получали 100 мл 2,5% раствора фруктозы), 2 - опытная (10 крысам вместе с раствором фруктозы давали препарат Фэнокор с суммарным содержанием полифенолов 181,53 г/дм<sup>3</sup>, из расчета 10-15 мл на 1 животное в день), 3 - опытная (10 животным вместе с раствором фруктозы давали препарат Эноант с суммарным содержанием полифенолов 4,20 г/дм<sup>3</sup>, из расчета 10-15 мл на 1 животное в день). В ходе эксперимента животным ежедневно измеряли окружность живота и массу тела. По окончании эксперимента (через 12 недель) исследовали морфологическое строение печени, почек и абдоминального жира у всех представителей групп сравнения. Результаты анализировали с применением методов вариационной статистики, с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Статистический анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни; данные считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . В эксперименте на животных с искусственным метаболическим синдромом (МС), принимавших препарат Фэнокор, масса тела, а также окружность живота экспериментальных животных, существенно не отличались от контрольных цифр представителей первой (контрольной) группы ( $p < 0,05$ ). При микроскопическом исследовании абдоминального жира, взятого по окончании хода эксперимента на животных, была выявлена слабовыраженная, в том числе умеренная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация при наличии признаков гемодинамических расстройств, представленных в виде отека, полнокровия и единичных петехиальных кровоизлияний. Определались немногочисленные локальные дистрофические изменения гепатоцитов, сочетавшиеся со слабовыраженной, по большей части перипортальной, в меньшей степени диффузной интралобулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, сочетающейся с наличием признаков расстройства гемодинамики. При микроскопическом исследовании тканей почки крыс, которым проводилась коррекция метаболического синдрома препаратом Эноант, также обращали на себя внимание признаки расстройства кровообращения, прежде всего полнокровие капиллярных петель клубочков и единичные слабовыраженные лимфоидные скопления в интерстиции, преимущественно периваскулярно и в паранефральной клетчатке. Анализ полученных в ходе эксперимента результатов позволяет утверждать, что использование полифенолов винограда в составе препарата Фэнокор тормозит развитие негативных структурных и морфофункциональных изменений в тканях сердца, печени, почек и висцеральной клетчатки в условиях моделирования метаболического синдрома, а также оптимизирует регенеративные процессы в этих органах. Полученные данные дают основание рекомендовать полифенольные продукты переработки винограда для включения в комплекс лечения челюстно-лицевых больных с инфекционными одонтогенными воспалительными заболеваниями, резвившимися на фоне метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** экспериментальный метаболический синдром, лечение, полифенолы винограда, морфологическое исследование.

## THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF POLYPHENOLIC GRAPE PROCESSING PRODUCTS IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

Bezrukov S. G., Bezrukov G. S., Tarimov C. O., Ivacshenko N. A.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Grape polyphenols were applied for 12 weeks in 30 fructose- modeled metabolic syndrome Wistar rats.

All the animals were on a standard food diet. 3 groups of observations were formed: the 1 - control (10 animals received 100 ml of 2.5% fructose solution daily); the 2 – experimental (10 rats were given the drug Fanokor with a total content of polyphenols of 181.53 g/dm<sup>3</sup>, at the rate of 10-15 ml per 1 animal per day) together with a solution of fructose, the 3 - experimental (10 animals together with a solution of fructose were given the drug Enoant with a total content of polyphenols of 4.20 g/dm<sup>3</sup>, at the rate of 10-15 ml per 1 animal per day). During the experiment, the animals were measured weekly abdominal circumference and body weight. At the end of the experiment (after 12 weeks), the morphological structure of the liver, kidneys and abdominal fat was studied in all representatives of the comparison groups. The results were analyzed using the methods of variational statistics, using the Microsoft Excel computer software package. The statistical analysis was carried out using the Mann-Whitney U-test; the data were considered reliable at  $p \leq 0.05$ . In an experiment on animals with artificial metabolic syndrome (MS) taking the drug Fanokor, body weight and abdominal circumference did not differ significantly from the control figures of the representatives of the first group ( $p < 0.05$ ). Microscopic examination of abdominal fat revealed mild and moderate residual diffuse lymphoplasmocytic infiltration against the background of hemodynamic disorders in the form of edema, fullness and single petechial hemorrhages. Focal dystrophic changes of hepatocytes were determined, in combination with weakly expressed, mainly periportal, less often-diffuse intralobular lymphohistiocytic infiltration and hemodynamic disorders. Microscopic examination of the kidney tissues of rats with metabolic syndrome corrected the drug Enoant also demonstrated the signs of circulatory disorders, primarily the fullness of the glomerular capillary loops and single weakly expressed lymphoid clusters in the interstitial, mainly perivascular and in the paranephral tissue. The analysis of the obtained results allows us to conclude that the use of grape polyphenols in the composition of the drug Fanokor inhibits the development of negative structural and morphofunctional changes in the tissues of the heart, liver, kidneys and visceral fiber in the conditions of modeling the metabolic syndrome, and also optimizes the regenerative processes in these organs. The obtained data give grounds to recommend polyphenolic products of grape processing for inclusion in the complex of treatment of maxillofacial patients with infectious odontogenic inflammatory diseases that frolicked against the background of metabolic syndrome.

**Keywords: experimental metabolic syndrome, treatment, grape polyphenols, morphological research.**

Повышение эффективности хирургического лечения больных имеющих фоновую патологию продолжает оставаться актуальным направлением в медицине. Число пациентов с двумя и более диагнозами хронических заболеваний в последние годы продолжает свой неуклонный рост. Особое направление представляет собой метаболический синдром, сопровождающийся увеличением массы тела, что несёт за собой развитие сахарного диабета, а также развитие сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни), снижением активности репаративных процессов, а также повышенной нагрузкой на иммунную систему человека [1; 2; 3].

Частота развития у таких больных интра- и послеоперационных осложнений (гипертензии, кровотечения, ТЭЛА, гематомы, нарушения процессов регенерации) остаётся высокой даже при использовании современных методов лекарственной профилактики и послеоперационного ухода [4].

Для предотвращения развития указанных осложнений, а также оптимизации развития процесса заживления послеоперационной раны комплексное лечение усиливают средствами, обладающими антиоксидантным и метаболическим действиями, имеющими рН, способствующую созданию условий, не подходящих для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. К группе таких препаратов относят полифенольные продукты переработки винограда Фэнокор и Эноант [5; 6].

Цель данной работы - в условиях экспериментальной модели метаболического синдрома оце-

нить лечебную эффективность полифенольных продуктов переработки винограда на примере препаратов Фэнокор и Эноант и перспективы их использования в челюстно-лицевой хирургии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 12 недель под наблюдением находились 30 крыс линии «Wistar». У всех животных использовали стандартный пищевой рацион. Дополнительно к нему животные получали: в 1 - контрольной группе (10 животных) ежедневно 100 мл 2,5% раствора фруктозы; во 2 - опытной группе (10 животных) ежедневно давали вместе с раствором фруктозы препарат Фэнокор с суммарным содержанием полифенолов 181,53 г/дм<sup>3</sup>, из расчета 10-15 мл на 1 животное в день.

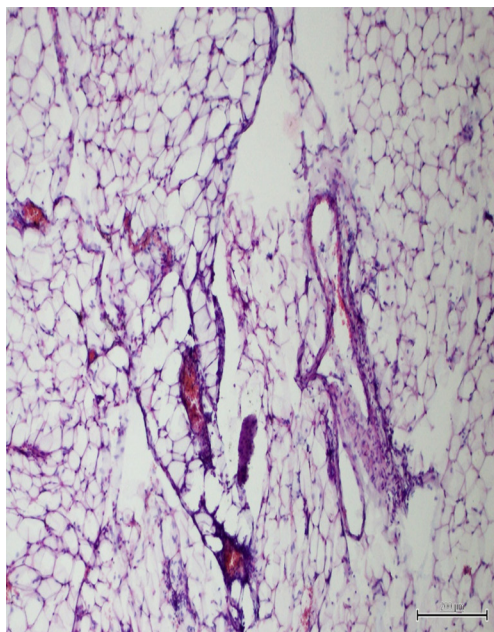
Представители 3 - опытной группы (10 животных) получали вместе с раствором фруктозы препарат Эноант с суммарным содержанием полифенолов 4,20 г/дм<sup>3</sup>, из расчета 10-15 мл в день.

В ходе эксперимента животным еженедельно измеряли окружность живота и массу тела.

По окончании эксперимента (12 недель) крыс выводили из опыта путем декапитации под эфирным наркозом.

Результаты анализировали с применением методов вариационной статистики, с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Статистический анализ проведен с применением U-критерия Манна-Уитни; данные считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ



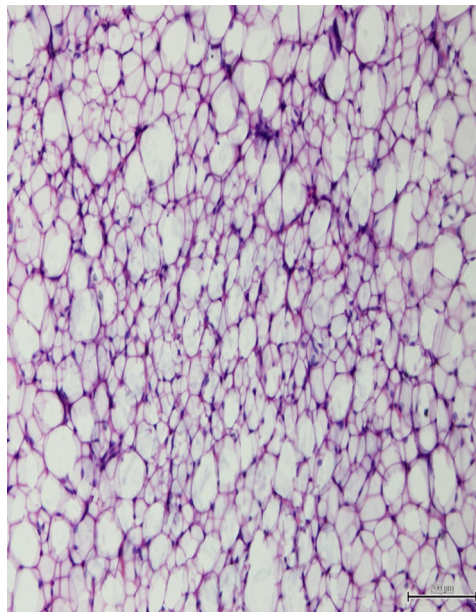
**Рис.1.** Висцеральный жир с очаговой слабовыраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией при расстройстве кровообращения. Группа 2-я. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.10x10.

В эксперименте у животных с моделированным метаболическим синдромом, принимавших препарат Фэнокор (представленных во 2-ой группе), масса тела и окружность живота через 12 недель, достоверно отличались от контрольных цифр представителей первой группы ( $p < 0,05$ ). При патогистологическом исследовании абдоминального жира, была выявлена слабовыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация на фоне гемодинамических расстройств в виде отека, полнокровия и единичных петехиальных кровоизлияний (рис. 1).

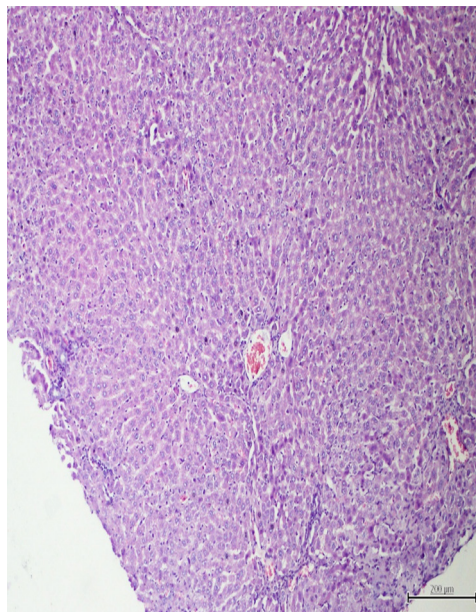
Также следует отметить, что в данной группе, представленные адипоциты имели переменные размеры (рис.2).

В микропрепаратах этой же группы, с применением препарата Фэнокор, обнаруживались помимо прочего очаговые дистрофические изменения гепатоцитов, считавшиеся со слабовыраженной, преимущественно перипортальной, реже диффузной интралобулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и остаточными признаками расстройства гемодинамики (рис. 3).

При микроскопическом исследовании тканей почки крыс, которым проводилась коррекция метаболического синдрома препаратом Эноант (3-я группа), выявлена морфологическая картина, близкая к той, что наблюдали при применении препарата Фэнокор (2-я группа). Помимо этих вышеуказанных особенностей, также были вы-



**Рис.2.** Ткань висцерального жира, представленная из адипоцитами различного размера. Группа 2-я. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 10x20.

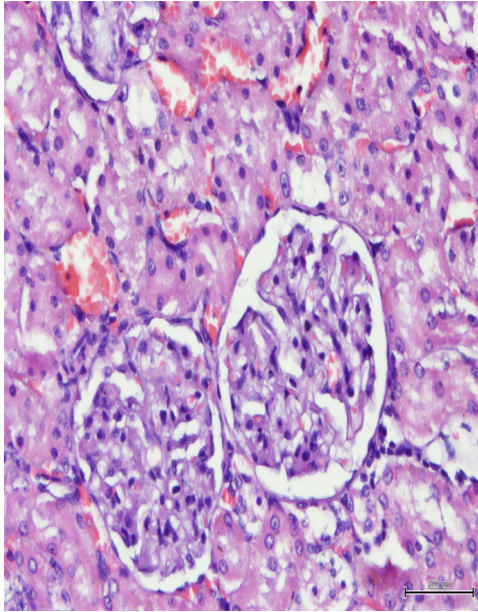


**Рис.3.** Слабовыраженные признаки гемодинамических расстройств, а также воспалительной инфильтрации в ткани печени. Группа 2-я. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.10x10.

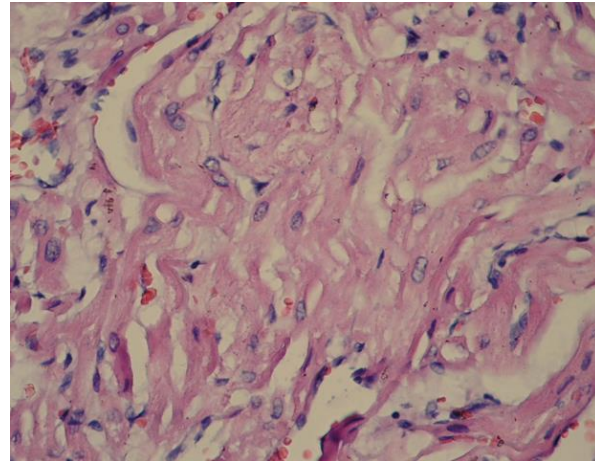
явлены признаки расстройства кровообращения, прежде всего полнокровие капиллярных петель клубочков и единичные слабовыраженные лимфоидные скопления в интерстиции, преимущественно периваскулярно и в паранефральной клетчатке (рис. 4).

В миокарде наименее выраженными были морфологические изменения у представителей 2

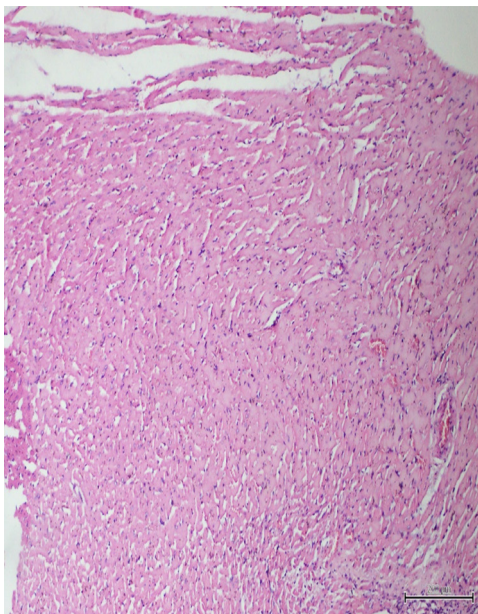




**Рис. 4.** Почечные клубочки с типичным строением на фоне умеренно выраженного полнокровия и очаговой лимфоцитарной инфильтрации. Группа 2-я. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.10x40.

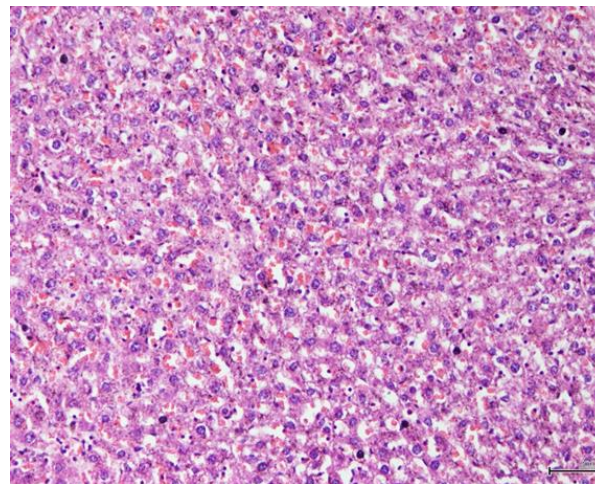


**Рис.6.** Ткань миокарда с признаками выраженного расстройства кровообращения. 1-я (контрольная) группа. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ув.20x20.



**Рис.5.** Ткань миокарда с очагами слабовыраженных явлений расстройства кровообращения. Группа 2-я. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.10x10.

опытной группы с применением препарата Фэнокор, мышечные волокна, представленные на данном препарате, имели типичное строение, а адипоциты, находящиеся между ними встречались только очагово, в областях, расположенных ближе к эпикарду, но не смотря на данные особенности, в миокарде были представлены явления отека и полнокровия сосудов (рис. 5 и рис.6)



**Рис.7.** Ткань печени с признаками расширения синусоидальных капилляров и гипертрофии гепатоцитов. 1 – контрольная группа. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ув.х100.

Наиболее яркие патоморфологические изменения выявлялись у представителей 1 контрольной группы. Так, в ткани печени часть синусоидных капилляров была расширена и заполнена эритроцитами. Здесь же отмечали стаз и сладж эритроцитов в виде монетных столбиков. Наряду с расширенными встречались суженые гемока-

пилляры, что обусловлено гипертрофией гепатоцитов и эндотелиоцитов. Морфология системы микроциркуляторного кровотока в целом свидетельствовала о нарушении внутривидовой гемодинамики (рис. 7).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Приведённые сведения дают основание считать, что препарат Фэнокор проявляет более выраженную терапевтическую активность чем препарат Эноант. Вероятной причиной этому является неравное соотношение массовой концентрации полифенолов в препаратах, которая у препарата Фэнокора (200 к 80 г/дм<sup>3</sup>) в 5 раз выше, чем у препарата Эноант (40 к 22 г/дм<sup>3</sup>) [7; 8; 9].

Так, выраженное влияние препарата Фэнокор при лечении метаболического синдрома у экспериментальных животных проявилось при изучении таких показателей, как нормализация массы тела, быстрое угасание признаков лимфоплазмоцитарной инфильтрации, отёка и гемодинамических расстройств в абдоминальной области. Данные, полученные в ходе проведенного исследования опосредовано подтверждают, что препарат Фэнокор обладает выраженным общим иммунокорректирующим воздействием на организм животных с резвившимся МС и с успехом может применяться в комплексном лечении данного заболевания. В связи с тем, что МС является одним из ведущих факторов, способствующих развитию интра- и послеоперационных осложнений, его использование Фэнокора может способствовать повышению эффективности комплексного лечения челюстно-лицевых хирургических больных [10; 11; 12].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование полифенолов винограда у лабораторных крыс с искусственно моделированным метаболическим синдромом показало высокую активность этих продуктов в отношении профилактики развития негативных структурных и морфофункциональных изменений в тканях сердца, печени, почек и в висцеральной клетчатке при исследуемом патологическом состоянии.

Производные винограда с высокой концентрацией полифенолов 80 г/дм<sup>3</sup> за счёт выраженных антиоксидантных и противовоспалительных эффектов, оптимизируют регенеративные процессы в пораженных тканях и органах, что снижает риск развития осложнений, обусловленных нарушениями местной трофики, в том числе из-за негативного влияния сопутствующей патологии (метаболического синдрома). Полученные данные об эффективности продуктов переработки полифенолов винограда могут быть использованы в клинике при лечении пациентов с инфекционными

гнойными одонтогенными воспалительными заболеваниями в челюстно-лицевой области, резвившимися на фоне метаболического синдрома.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авидзба А. М., Кубышкин А. В., Гугучкина Т. И., Маркосов В. А., Кацев А. М., Наумова Н. В., Шрамко Ю. И., Зайцев Г. П., Черноусова И. В., Огай Ю. А., Фомочкина И. И. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-совиньон», «Мерло», «Саперави». Вопросы питания. 2016;85(1):99-109.
2. Зайцев Г. П., Катрич Л. И., Огай Ю. А. Полифенольные биологически активные компоненты красного сухого винограда сорта Каберне-Совиньон и пищевого концентрата «Эноант». Виноградарство и виноделие. 2010;3:25-27.
3. Кубышкин А. В., Авидзба А. М., Борисюк В. С., Стоянов В. С., Фомочкина И. И., Огай Ю. А., Черноусова И. В., Зайцев Г. П., Гугучкина Т. И., Маркосов В. А., Агеева Н. М., Шрамко Ю. И. Полифенолы винограда красных сортов в вине и концентратах для применения в реабилитационных технологиях. Сельскохозяйственная биология. 2017;52(3):622-630. doi:10.15389/agrobiology.2017.3.622rus
4. Кубышкин А. В., Авидзба А. М., Фомочкина И. И., Огай Ю. А., Ханферьян Р. А., Шрамко Ю. И., Маркосов В. А., Гугучкина Т. И., Агеева Н. М., Зайцев Г. П., Черноусова И. В. Эффективность использования насыщенных полифенолами продуктов переработки винограда для профилактики метаболических нарушений в эксперименте. Вопросы питания. 2017;85(1):100-107.
5. Шрамко Ю. И., Кубышкин А. В., Давыдова А. А., Фомочкина И. И., Алиев Л. Л., Чегодарь Д. В. Коррекция морфофункциональных нарушений в экспериментальном метаболическом синдроме у крыс полифенолами винограда. Патогенез. 2017;15(4): 43–48. doi:10.25557/GM.2018.4.9748
6. Кубышкин А. В., Огай Ю. А., Фомочкина И. И., Шрамко Ю. И., Черноусова И. В., Петренко В. И., Ефимова А. С., Таримов К. О. Исследование биологических свойств и возможностей использования сельскохозяйственной продукции Крыма в медицинских целях. Материалы XXII международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы инновационного развития экономики. Инновационные направления отраслевого и территориального развития АПК; Сентябрь 11-17, 2017; Алушта. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35047643>

7. Безруков С.Г., Безруков Г.С., Таримов К.О., Иващенко Н.А. Перспективы применения полифенольных продуктов переработки винограда в челюстно-лицевой хирургии; Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(4):24-29.
8. Ali K., Maltese F., Choi Y. Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products. *Phytochem. Rev.* 2010.9.P.357–378. doi:10.1007/s11101-009-9158-0
9. Weidner S, Powalka A, Karamac M, Amarowicz R. Extracts of phenolic compounds from seeds of three wild grapevines-comparison of their antioxidant activities and the content of phenolic compounds. *Int J Mol Sci.* 2012;13(3):3444-3457. doi: 10.3390/ijms13033444.
10. Dias D. A., Urban S., Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites.* 2012;(2):303–336. doi: 10.3390/metabo2020303.
11. Harris C. S., Beaulieu L. P., Fraser M. H. Inhibition of advanced glycation end product formation by medicinal plant extracts correlates with phenolic metabolites and antioxidant activity. *Planta Med.* 2011;77:96–204. doi: 10.1055/s-0030-1250161.
12. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the potential herbal sources of future drugs effective in oxidant-related diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2009;8:2–10. doi:10.2174/187152809787582561
- Markosov V. A., Guguchkina T. I., Ageeva N. M., Zaitsev G. P., Chernousova I. V. The effectiveness of using polyphenol-rich grape processing products for the prevention of metabolic disorders in the experiment. *Nutrition issues.* 2017;85(1):100-107. (In Russ.).
5. Shramko Yu. I., Kubyshkin A. V., Davydova A. A., Fomochkina I. I., Aliev L. L., Chegodar D. V. Correction of morphofunctional disorders in experimental metabolic syndrome in rats with grape polyphenols. *Pathogenesis.* 2017;15(4):43–48. (In Russ.). doi: 10.25557/GM.2018.4.9748
6. Kubyshkin A. V., Ogai Yu. A., Fomochkina I. I., Shramko Yu. I., Chernousova I. V., Petrenko V. I., Efimova A. S., Tarim K. O. Research of biological properties and possibilities of using agricultural products of the Crimea for medical purposes. Materials of the XXII International scientific and practical conference « Problems and prospects of innovative development of the economy. Innovative directions of industrial and territorial development of the agro-industrial complex; September 11-17, 2017; Alushta. Available by: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35047643>. (In Russ.).
7. Bezrukov S. G., Bezrukov G. S., Tarim K. O., Ivashchenko N. A. Prospects for the use of polyphenolic grape processing products in maxillofacial surgery; *Tavrishesky Medicobiological Bulletin;* 2019;22(4):24-29. (In Russ.).
8. Ali K., Maltese F., Choi Y. Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products. *Phytochem. Rev.* 2010.9.P.357–378. doi:10.1007/s11101-009-9158-0
9. Weidner S, Powalka A, Karamac M, Amarowicz R. Extracts of phenolic compounds from seeds of three wild grapevines-comparison of their antioxidant activities and the content of phenolic compounds. *Int J Mol Sci.* 2012;13(3):3444-3457. doi: 10.3390/ijms13033444.
10. Dias D. A., Urban S., Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites.* 2012;(2):303–336. doi: 10.3390/metabo2020303.
11. Harris C. S., Beaulieu L. P., Fraser M. H. Inhibition of advanced glycation end product formation by medicinal plant extracts correlates with phenolic metabolites and antioxidant activity. *Planta Med.* 2011;77:96–204. doi: 10.1055/s-0030-1250161.
12. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the potential herbal sources of future drugs effective in oxidant-related diseases. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2009.8.P.2–10. doi:10.2174/187152809787582561.

## REFERENCES

1. Avidzba A. M., Kubyshkin A. V., Guguchkina T. I., Markosov V. A., Katsev A. M., Naumova N. V., Shramko Yu. I., Zaitsev G. P., Chernousova I. V., Ogai Yu. A., Fomochkina I. I. Antioxidant activity of processed products of red grape varieties «Cabernet Sauvignon», «Merlot», «Saperavi». *Nutrition issues.* 2016;85(1):99-109. (In Russ.).
2. Zaitsev G. P., Katrich L. I., Ogai Yu. A. Polyphenolic biologically active components of red dry wine material from Cabernet Sauvignon grapes and food concentrate «Enoant». *Viticulture and winemaking.* 2010;3:25-27. (In Russ.).
3. Kubyshkin A. V., Avidzba A. M., Borisyuk V. S., Stoyanov V. S., Fomochkina I. I., Ogai Yu. A., Chernousova I. V., Zaitsev G. P., Guguchkina T. I., Markosov V. A., Ageeva N. M., Shramko Yu. I. Polyphenols of red grape varieties in wine and concentrates for use in rehabilitation technologies. *Agricultural biology.* 2017;52(3):622-630. (In Russ.). doi: 10.15389/agrobiol.2017.3.622rus.
4. Kubyshkin A. V., Avidzba A. M., Fomochkina I. I., Ogai Yu. A., Khanferyan R. A., Shramko Yu. I.,

## АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ СПЕРМЫ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Крутова В. А.<sup>1,2</sup>, Коваленко Я. А.<sup>2</sup>, Рязанцев И. И.<sup>2</sup>, Трунян Д. Г.<sup>2</sup>, Малько А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 350063, ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, д.4/3, г. Краснодар, 350010 Россия

**Для корреспонденции:** Рязанцев Иван Игоревич, эмбриолог, Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: huntot@mail.ru

**For correspondence:** Ivan I. Ryazantsev, embryologist, Kuban State Medical University Clinic, e-mail: huntot@mail.ru

### Information about authors:

Krutova V. A., <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Kovalenko Y. A., <https://orcid.org/0000-0001-6268-9374>

Ryazantsev I. I., <https://orcid.org/0000-0002-7424-6519>

Trunyan D. G., <https://orcid.org/0000-0002-7096-0029>

Malko A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8604-0780>

### РЕЗЮМЕ

По разным данным использование криоконсервированной спермы в программах вспомогательных репродуктивных технологий не влияет на качественные показатели эмбрионов или влияет отрицательно. Цель исследования - проанализировать влияние криоконсервированной спермы, используемой в программах вспомогательных репродуктивных технологий, на эмбриологические показатели в сравнении с нативной спермой. Данное исследование проведено в клинике Кубанского государственного медицинского университета Минздрава РФ с 2015 по 2020 гг. В него включены 306 пациентов, проходивших лечение бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий. Пациенты были распределены на четыре группы. Группа 1. Пациенты с патоспермией, которым проводилось лечение с применением криоконсервированного эякулята. Группа 2. Пациенты с патоспермией, которым проводилось лечение с применением свежего эякулята, полученного в день оплодотворения. Группа 3. Пациенты с нормоспермией, которым проводилось лечение с применением криоконсервированного эякулята. Группа 4. Пациенты с нормоспермией, которым проводилось лечение с применением свежего эякулята, полученного в день оплодотворения. В исследовании оценивались следующие показатели: процент правильного оплодотворения; процент эмбрионов хорошего качества на третьи сутки развития; процент бластуляции эмбрионов на пятые-шестые сутки развития; процент эмбрионов хорошего качества на пятые-шестые сутки; процент пациентов, у которых была произведена криоконсервация эмбрионов.

Исследуемые показатели у всех групп пациентов не имели статистического различия, за исключением процента эмбрионов хорошего качества на пятые-шестые сутки развития, который был выше в группе пациентов с нормоспермией с криоконсервированным эякулятом в сравнении с группой пациентов с нормоспермией со свежим эякулятом.

Использование криоконсервированной спермы при лечении не оказывает влияния на эмбриологические показатели в сравнении с использованием свежей спермы, независимо от наличия патоспермии или нормоспермии.

**Ключевые слова:** криоконсервация, эякулят, сперма, ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии), нормоспермия, патоспермия, качество эмбрионов, бластуляция, оплодотворение.

## ANALYSIS OF THE EFFECT OF CRYOPRESERVED SPERM ON EMBRYOLOGICAL PARAMETERS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

Krutova V. A.<sup>1,2</sup>, Kovalenko Y. A.<sup>2</sup>, Ryazantsev I. I.<sup>2</sup>, Trunyan D. G.<sup>2</sup>, Malko A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University Clinic, Krasnodar, Russia

### SUMMARY

According to various sources, using of cryopreserved sperm in programs of assisted reproductive technologies does not affect the quality indicators of embryos, or affects it negatively. Objective of research is to analyze the effect of cryopreserved sperm used in programs of assisted reproductive technologies on embryological parameters, in comparison to fresh sperm. This research was conducted in Kuban State Medical University Clinic of the Ministry of Health of the Russian Federation. It included 306 patients who received infertility treatment using assisted reproductive technologies. The patients were divided into four groups.

Group 1. Patients with pathospermia who received treatment using cryopreserved ejaculate. Group 2. Patients with pathospermia who received treatment using fresh ejaculate obtained on the day of fertilization. Group 3. Patients with normospermia who received treatment using cryopreserved ejaculate. Group 4. Patients with normospermia who received treatment using fresh ejaculate obtained on the day of fertilization. The study evaluated the following indicators: the percentage of correct fertilization, the percentage of good-quality embryos on the third day of development, the percentage of embryo blastulation on the fifth-sixth day of development, the percentage of good-quality embryos on the fifth-sixth day of development, the percentage of patients who underwent embryo cryopreservation. The studied parameters in all groups of patients did not have a statistical difference, except for the percentage of good-quality embryos on the fifth-sixth day of development, which was higher in the group of patients with cryopreserved ejaculate in normospermia compared to the group in which fresh ejaculate was used in normospermia. The use of cryopreserved sperm in the treatment of infertility does not affect the embryological parameters, compared with the use of fresh sperm, whatever its the pathospermia or normospermia.

**Key words: cryopreservation, ejaculate, sperm, ART (assisted reproductive technologies), normospermia, pathospermia, embryo quality, blastulation, fertilization.**

На сегодняшний день криоконсервация спермы стала неотъемлемой частью работы эмбриологов, хотя сравнительно недавно мало кто себе представлял, что такое возможно. Первые положительные результаты использования замороженной спермы человека были зафиксированы в 50-х годах XX века [1].

Криоконсервация спермы даёт возможность проводить программы вспомогательных репродуктивных технологий (далее – ВРТ) в тех случаях, когда использование свежей спермы у определенных групп пациентов не представляется возможным.

В соответствии с Клиническими рекомендациями (протокол лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» (2019 г.) криоконсервация спермы используется в следующих случаях:

- необходимость хранения половых клеток с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия с применением ВРТ;
- необходимость хранения половых клеток до начала проведения химиотерапии и/или лучевой терапии у онкологических больных;
- необходимость хранения донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия в программах ВРТ;
- хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациента.

Вопрос криоконсервации спермы в клинической практике наиболее актуален для пациентов с мужским бесплодием, так как у данных пациентов наблюдается снижение количественных и качественных показателей спермограммы в сравнении с пациентами с нормоспермией [2].

Исследование использования в ВРТ спермы, полученной хирургическим путем, не дало однозначных результатов о преимуществе применения свежей спермы над криоконсервированной [1]. При оплодотворении методом ИКСИ с использо-

ванием криоконсервированных сперматозоидов, полученных хирургическим путем у мужчин с абструктивной азооспермией, частота наступления беременности аналогична таковой при использовании свежих сперматозоидов [3].

Выводы о влиянии криопротекторов, содержащихся в средах для заморозки спермы, на качественные и количественные показатели размороженного эякулята неоднозначны. Так, по одним данным исследователи утверждают, что криоконсервация спермы не влияет на качество, морфологию и физиологический статус эякулята, что позволяет применять эту процедуру практически для всех групп пациентов наравне с нативным материалом без снижения качества и эффективности программ ВРТ [4]. Однако есть данные, согласно которым, процедура замораживания и размораживания спермы является сильнейшим стрессом. В результате этого стресса может происходить изменение морфологии и жизнеспособности сперматозоидов, что влечет за собой снижение способности к оплодотворению. Также авторами зафиксировано, что при оттаивании эякулята наблюдается уменьшение количества активноподвижных сперматозоидов более чем в 1,5 раза в сравнении с показателями нативной спермы [5]. Достаточно важным критерием для оплодотворения является степень фрагментации ДНК непосредственно после разморозки. Влияние криопротектора на этот показатель незначительно, однако в течении суток после разморозки наблюдается резкое увеличение доли фрагментации ДНК [6].

Для того, чтобы минимизировать или вовсе исключить негативное влияние криопротекторов на сперматозоиды, исследователями были предприняты попытки замораживать сперму методом витрификации, основанном на сверхбыстром замораживании материала, при котором вода застывает без формирования кристаллов льда [7].

Одним из неблагоприятных факторов, который может привести к ухудшению результатов при использовании размороженного эякулята,

является его длительное хранение. Так как состав и температура жидкого азота не исключают возможность перекрестной контаминации, то невозможно гарантировать биологическую безопасность образцов [8]. Однако срок хранения никак не влияет на способность сперматозоидов к оплодотворению ооцитов [9]. Сверхнизкая температура азота  $-196^{\circ}\text{C}$  способствует приостановлению в половых клетках всех биохимических процессов, что позволяет хранить их длительное время [5].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное когортное исследование проводилось в дневном стационаре вспомогательных репродуктивных технологий Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

В него были включены 306 семейных пар и пациенток, получавших лечение бесплодия методами ВРТ в 2015–2020 гг.

Критериями включения были: лечение бесплодия методами ВРТ в стимулированных циклах ЭКО с применением свежего или криоконсервированного эякулята; циклы с оплодотворением методом ИКСИ.

Критериями исключения были: лечение бесплодия методами ВРТ в естественном цикле; лечение бесплодия с применением внутриматочной инсеминации; циклы с применением эякулята, транспортированного из других клиник (за исключением донорской спермы); циклы с оплодотворением методом ЭКО.

Пациенты были разделены на четыре группы:

Группа 1. 40 случаев. Пациенты с патоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением криоконсервированного эякулята. В эту группу также включались пациенты, у которых сперматозоиды были получены хирургическим путем.

Группа 2. 50 случаев. Пациенты с патоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением свежего эякулята, полученного в день оплодотворения.

Группа 3. 106 случаев. Пациенты с нормоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением криоконсервированного эякулята. В эту группу также включались пациенты, у которых лечение бесплодия проводилось с применением донорской спермы.

Группа 4. 110 случаев. Пациенты с нормоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением свежего эякулята, полученного в день оплодотворения.

Для сравнения группы объединялись по признаку наличия патоспермии, либо нормоспермии и сравнивались показатели криоконсервированного и свежего эякулята.

К образцам с патоспермией относили эякулят, который в день оплодотворения имел показатели ниже минимальных критериев, установленных Руководством ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, пятое издание (World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed.): общая концентрация сперматозоидов 15 млн/мл и более, количество активноподвижных сперматозоидов 32% и более, морфология сперматозоидов по строгим критериям Крюгера 4% и более.

Для криоконсервации эякулята использовалась среда Sperm Freeze FertiPro (Бельгия) с применением протокола заморозки, рекомендованного производителем (в случае, если эякулят был криоконсервирован в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Эякулят криоконсервировался в криовиалах. Оттаивание эякулята проводилось также в соответствии с рекомендациями производителя среды для криоконсервации. Обработка спермы после размораживания проводилась методом центрифугирования в градиентах плотности.

В группах 1 и 2 пациентки имели диагноз «Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами» (код МКБ-10 N97.4). В группах 3 и 4 пациентки имели диагноз «Женское бесплодие трубного происхождения» (код МКБ-10 N97.4).

Все зрелые яйцеклетки оплодотворены методом инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). Оплодотворение оценивали через 18–20 часов. Эмбрионы перенесены в полость матки на 3 или 5 сутки в количестве 1 или 2. Криоконсервация эмбрионов проводилась на 5 или 6 сутки.

В исследовании оценивались следующие показатели:

1. Процент правильного оплодотворения (2PN, 2PB) от количества полученных зрелых ооцитов.
2. Процент эмбрионов хорошего качества на третьи сутки развития. Эмбрионами хорошего качества считались эмбрионы с количеством бластомеров от 6 до 10 и качеством А или В.
3. Процент бластуляции эмбрионов на пятые-шестые сутки развития. Эмбрионами с бластуляцией считались эмбрионы на стадии BL1 и выше.
4. Процент эмбрионов хорошего качества на пятые-шестые сутки развития. Эмбрионами хорошего качества считались эмбрионы на стадии BL2 и выше, пригодные для криоконсервации, с качеством AA, AB, BA, BB, AC (в соответствии с системой оценки качества морфологии, предложенной D.K.Gardner et al. [10]).

5. Процент пациентов, у которых была произведена криоконсервация эмбрионов.

В случае, если перенос эмбрионов проводился на 3 день или на 5 день, но эмбрионы не достигли стадии бластоцисты, то процент бластуляции и процент эмбрионов хорошего качества на пяты-шестые сутки развития считался в отношении эмбрионов, оставшихся после переноса.

Статистический анализ данных проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, критерии Манна-Уитни, Пирсона Хи-квадрат, максимум правдоподобия Хи-квадрат.  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлено сравнение исследуемых параметров у пациентов с патоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением криоконсервированного и свежего эякулята. Из анализа результатов видно, что все показатели, кроме процента бластуляции эмбрионов, выше в группе, где использовался для оплодотворения свежий эякулят. Процент бластуляции эмбрионов незначительно больше в группе, в которой для оплодотворения использовался криоконсервированный эякулят. Однако, все различия в исследуемых параметрах не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

### Сравнение групп пациентов с патоспермией с криоконсервированным и свежим эякулятом

Исследуемый параметр	Группа 1 Криоконсервированный эякулят, патоспермия (n=40), %	Группа 2 Свежий эякулят, патоспермия (n=50), %	Показатель, p
Правильное оплодотворение	65,2	68,3	0,09
Эмбрионы хорошего качества на третьи сутки развития	62,7	68,9	0,12
Бластуляция эмбрионов на пяты-шестые сутки развития	46,6	46,1	0,72
Эмбрионы хорошего качества на пяты-шестые сутки развития	67,4	79,0	0,23
Пациенты, у которых была произведена криоконсервация эмбрионов	40,0	58,0	0,09

В таблице 2 представлено сравнение исследуемых параметров у пациентов с нормоспермией, которым проводилось лечение бесплодия с применением криоконсервированного и свежего эякулята. Анализ результатов показал, что процент правильного оплодотворения был выше в группе, где использовался криоконсервированный эякулят. Процент эмбрионов хорошего качества на третьи сутки развития, процент бластуляции эмбрионов на пяты-шестые сутки развития и процент пациентов, у которых была произведена криоконсервация эмбрионов, выше в группе, где использовался свежий эякулят. Различия в этих показателях статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Процент эмбрионов хорошего качества на пяты-шестые сутки развития выше в группе, где использовался криоконсервированный эякулят – 78,6% в сравнении с 71,8% в группе, где исполь-

зовался для оплодотворения свежий эякулят. Данное различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы проанализировали влияние использования криоконсервированной спермы на эмбриологические показатели в программах ВРТ в сравнении с использованием свежей спермы отдельно для групп пациентов с нормоспермией и патоспермией.

Мы убедились в отсутствии негативного влияния использования криоконсервированного эякулята на частоту оплодотворения, что подтверждают исследования авторов, которые также занимались изучением этого вопроса.

Так, в работе J Kalsi et al. показано, что среднее количество правильно оплодотворенных эмбрионов эпидидимальными сперматозоидами

Таблица 2

## Сравнение групп пациентов с нормоспермией с криоконсервированным и свежим эякулятом

Исследуемый параметр	Группа 3 Криоконсервированный эякулят, нормоспермия (n=106), %	Группа 4 Свежий эякулят, нормоспермия (n=110), %	Показатель, p
Правильное оплодотворение	74,4	73,2	0,23
Эмбрионы хорошего качества на третьи сутки развития	71,0	72,1	0,18
Бластуляция эмбрионов на пятые-шестые сутки развития	49,5	50,7	0,30
Эмбрионы хорошего качества на пятые-шестые сутки развития	78,6	71,8	0,03
Пациенты, у которых была произведена криоконсервация эмбрионов	50,9	54,5	0,57

статистически не различалось в группах криоконсервированной и свежей спермы (5,1 и 6,1 соответственно,  $p=0,51$ ). Среднее количество правильно оплодотворенных эмбрионов тестикулярными сперматозоидами было выше в группе с криоконсервированной спермой по сравнению с группой со свежей спермой (6,0 и 4,6 соответственно,  $p=0,021$ ) [11].

В другой работе показано, что частота оплодотворения в циклах ЭКО/ИКСИ с использованием спермы, полученной хирургическим путем, составила 59,9% для криоконсервированной спермы и 53,6% при использовании свежей спермы ( $p=0,04$ ) [4].

В исследовании D. P. A. F. Braga et al. (2015) говорится о статистически достоверном различии в проценте эмбрионов хорошего качества на 2-й и 3-й дни развития в группах криоконсервированной и свежей спермы: 54,0% и 56,6% соответственно, для второго дня развития ( $p<0,001$ ), 49,5% и 51,2% соответственно, для третьего дня развития ( $p<0,001$ ). Количество эмбрионов, достигших стадии бластоцисты, также было достоверно больше в группе свежей спермы - 50,7% в сравнении с группой криоконсервированной спермы - 50,3% ( $p=0,019$ ) [12]. Эти данные сопоставимы с данными нашего исследования. Однако увеличение процента эмбрионов хорошего качества на 3-й день развития и процента бластуляции в группе свежей спермы в нашем исследовании статистически не подтверждено.

На другие эмбриологические показатели криоконсервированный эякулят также не оказывает

негативного влияния, что дает возможность широко использовать технологию криоконсервации. В настоящее время эта технология массово распространена и доступна для применения в программах ВРТ.

Высокий процент эмбрионов хорошего качества на пятые–шестые сутки развития в группе, где использовался криоконсервированный эякулят в сравнении с группой, где использовался для оплодотворения свежий эякулят, связан с тем, что в этой группе более 73% случаев – протоколы ЭКО с использованием донорской спермы, где причиной бесплодия является отсутствие полового партнера или азооспермия у партнера.

Ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов, прошедших лечение бесплодия методами ВРТ с использованием криоконсервированного эякулята.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от наличия у пациентов патоспермии или нормоспермии использование криоконсервированной спермы при лечении бесплодия методами ВРТ не ухудшает эмбриологические показатели. Рекомендуется проводить криоконсервацию эякулята по показаниям или для удобства пациентов, так как это не оказывает отрицательного влияния на качество эмбрионов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Anger J. T., Gilbert B. R., Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol.* 2003 Oct;170(4,Pt1):1079-84. doi: 10.1097/01.ju.0000084820.98430.b8.
2. Садретдинов Р. А., Полуниин А. А., Асфандияров Ф. Р., Воронина Л. П. Анализ показателей спермограммы у бесплодных мужчин Астраханского региона. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015;(3):94-97. doi: 10.25207/1608-6228-2015-3-94-97.
3. Wald M., Ross L. S., Prins G. S., Cieslak-Janzen J., Wolf G., Niederberger C. S. Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *J Androl.* 2006 Jan-Feb;27(1):60-5. doi:10.2164/jandrol.05076.
4. Иванова О. В., Шурыгина О. В., Русаков Д. Ю., Быкова Т. В., Петрова А. А., Юхимец С. Н., Кулакова О. В., Юлдашева С. З. Оценка эффективности криоконсервации гамет и эмбрионов человека в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Морфологические ведомости.* 2019;27(3):46-50. doi:10.20340/mv-mn.19(27).03.46-50.
5. Плосконос М. В., Терентьев А. А., Зулбалаева Д. Ф., Бондаренко С. К. Оценка способности сперматозоидов человека к апоптозу после криоконсервации спермы. *Проблемы репродукции.* 2017;23(3):90-94. doi: 10.17116/repro201723390-94.
6. Симоненко Е. Ю., Гармаева С. Б., Яковенко С. А., Григорьева А. А., Твердислов В. А., Миронова А. Г., Апрышко В. П. Влияние температуры хранения и условий криоконсервации на степень фрагментации ДНК сперматозоидов человека. *Биофизика.* 2016. Т. 61. № 2. С. 316-320. doi: 10.1134/s0006350916020184
7. Честков В. В., Беккерова Л. А., Щепкина Ю. В., Шилейко Л. В., Курило Л. Ф., Выбор среды для витрификации сперматозоидов человека. *Андрология и генитальная хирургия.* 2012;13(1):46-49.
8. Петрова Е. В., Макарова Н. П., Курило Л. Ф. Биологическая безопасность образцов (сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов человека) при длительном хранении в жидком азоте *Андрология и генитальная хирургия.* 2013;(2):40-45.
9. Габибуллаева З. Г., Мосесова Ю. Е. Наступление беременности со сперматозоидами, полученными из криоконсервированной ткани яичка онкологического больного. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2015;(3):140-141.
10. Gardner D. K., Schoolcraft W. B., Wagley L., Schlenker T., Stevens J., Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Human Reproduction.* 1998;13:3434-3440.
11. Kalsi J., Thum M. Y., Muneer A., Pryor J., Abdullah H., Minhas S. Analysis of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh or frozen sperm. *BJU Int.* 2011 Apr;107(7):1124-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09545.x.
12. Braga D. P. A. F., Setti A. S., Figueira R. C. S., Iaconelli A., Borges E. The negative influence of sperm cryopreservation on the quality and development of the embryo depends on the morphology of the oocyte. *Andrology.* 2015;3(4):723-728. doi: 10.1111/andr.12049

## REFERENCES

1. Anger J. T., Gilbert B. R., Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1079-84. doi: 10.1097/01.ju.0000084820.98430.b8.
2. Sadretdinov R. A., Polunin A. A., Asfandiyarov F. R., Voronina L. P. Analysis of spermogram in infertile men of Astrakhan region. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2015;(3):94-97. (In Russ.). doi:10.25207/1608-6228-2015-3-94-97
3. Wald M., Ross L. S., Prins G. S., Cieslak-Janzen J., Wolf G., Niederberger C. S. Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *J Androl.* 2006 Jan-Feb;27(1):60-5. doi:10.2164/jandrol.05076.
4. Ivanova O., Shurygina O., Rusakov D., Bykova T., Petrova A., Yukhimets, S., Kulakova O., Yuldasheva Z. The evaluation of the efficiency of the cryopreservation of human's gametes and embryos in assisted reproductive technology program. 2019. *Morfologicheskie vedomosti.* 2019;27(3):46-50. (In Russ.). doi:10.20340/mv-mn.19(27)03.46-50.
5. Ploskonos M. V., Terentyev A. A., Zulfalaeva D. F., Bondarenko S. K. The assessment of the ability of human spermatozoa to apoptosis after cryopreservation of sperm. *Problemy reproduktsii.* 2017;23(3):90-94. doi:10.17116/repro201723390-94. (In Russ.).
6. Simonenko E. Y., Garmayeva S. B., Yakovenko S. A., Grigorieva A. A., Tverdislov V. A., Mironova A. G., Aprishko V. P. The influence of the storage temperature and cryopreservation conditions on the extent of human sperm DNA fragmentation. *Biophysics.* 2016;61(2):267-270.
7. Chestkov V. V., Bekkerova L. A., Schepkina Ju. V., Shileiko L. V., Kurilo L. F. Selection of medium for vitrification of human spermatozoa. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2012;13(1):46-49. (In Russ.).
8. Petrova Ye.V., Makarova N.P., Kurilo L. F. Biosafety samples (sperm, oocytes and embryos person) during prolonged storage in liquid nitrogen. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2013;(2):40-45. (In Russ.).

9. Gabibullaeva Z.G., Mosessova Yu.E. Pregnancy development after the injection of spermatozoa taken out of the cryopreserved testicle tissues of an oncologic patient. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2015;(3):140-141. (In Russ.).
10. Gardner D. K., Schoolcraft W. B., Wagley L., Schlenker T., Stevens J., Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1998a;13:3434-3440.
11. Kalsi J., Thum M. Y., Muneer A., Pryor J., Abdullah H., Minhas S. Analysis of the outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh or frozen sperm. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1124-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09545.x.
12. Braga, D. P. A. F., Setti A. S., Figueira R. C. S., Iaconelli A., Borges E. The negative influence of sperm cryopreservation on the quality and development of the embryo depends on the morphology of the oocyte. *Andrology*. 2015;3(4):723–728. doi:10.1111/andr.12049.

## ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Курченкова О. В.<sup>1</sup>, Харламова У. В.<sup>1,2</sup>, Яйцев С. В.<sup>1,2</sup>, Важенин А. В.<sup>1,2</sup>, Абдалов А. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», (ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»), 454092, ул. Блюхера, 42, Челябинск, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия

**Для корреспонденции:** Курченкова Ольга Валерьевна, заведующий онкологическим отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», e-mail: 89080812061@mail.ru

**For correspondence:** Olga V. Kurchenkova, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, e-mail: 89080812061@mail.ru

### Information about authors:

Kurchenkova O. V., <https://orcid.org/0000-0002-4570-1404>

Kharlamova U. V., <https://orcid.org/0000-0003-2421-5797>

Yaytsev S. V., <https://orcid.org/0000-0001-5268-3892>

Vazhenin A. V., <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>

Abdalov A. O., <https://orcid.org/0000-0002-8516-0446>

### РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение параметров нутритивного статуса у паллиативных пациентов со злокачественными новообразованиями во взаимосвязи с профилем терапевтической коморбидности. В исследование было включено 74 онкологических пациента паллиативного профиля. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование, был определен индекс коморбидности Charlson, проводилась интегральная оценка нутритивного статуса, креатинино-ростового индекса, прогностический нутритивный индекс. Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности – у 52 (70,3%) обследованных. При этом у 18 (24,3 %) больных выявлено сочетание трех хронических неинфекционных заболеваний; у 14 (19 %) больных – сочетание двух хронических неинфекционных заболеваний, у 20 (27 %) – один вид хронического неинфекционного заболевания. В подгруппе пациентов сотягощенным профилем терапевтической коморбидности наиболее часто отмечались: анемия, гипоальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации, высокие показатели уровня мочевины, креатинина. Оценка изменений компонентного состава тела показала увеличение креатинино-ростового индекса у пациентов со злокачественными новообразованиями паллиативного профиля с хроническими неинфекционными заболеваниями. Уменьшение тощей массы тела в данной когорте свидетельствует о развитии синдрома гиперметаболизма.

**Ключевые слова:** нутритивный статус, злокачественные новообразования, паллиативная помощь, коморбидность.

## CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES ASSOCIATED WITH NUTRITIONAL INSUFFICIENCY IN PALLIATIVE CANCER PATIENTS

Kurchenkova O. V.<sup>1</sup>, Kharlamova U. V.<sup>1,2</sup>, Yaytsev S. V.<sup>1,2</sup>, Vazhenin A. V.<sup>1,2</sup>, Abdalov A. O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

### SUMMARY

Nutritional insufficiency is a characteristic manifestation of the oncological process of any localization, reaching maximum severity in palliative cancer patients. According to a number of authors, a significant number of hospitalized cancer patients are diagnosed with trophological insufficiency. Inflammation has been identified as a sign of cancer and possibly a necessary condition for tumor growth and cancer maintenance. It is known that most cancer symptoms are associated with inflammation. A number of studies confirm the existence of a relationship between systemic inflammation and general oncological manifestations, one of which is a violation of the nutritional status. The aim of the work was to study the parameters of the nutritional status in palliative patients with malignant neoplasms in relation to the profile of therapeutic comorbidity. The study included 74 cancer patients of a palliative profile. All patients underwent laboratory and instrumental examination, the Charlson Comorbidity Index was determined, an integral assessment of the nutritional status, the creatinine – growth index, and the prognostic nutritional index was performed. The results of the study demonstrated the presence of high comorbidity – in 52 (70.3%) of the examined patients. At the same time, in 18 (24.3 %) patients, a combination of three chronic non-infectious diseases were detected; in 14 (19 %) patients, a combination of two chronic non-infectious diseases, in 20 (27 %) – one type of chronic non-infectious diseases. In the subgroup of patients with a burdened profile of therapeutic comorbidity, the following were most often noted: anemia, hypoalbuminemia, decreased glomerular filtration rate, high urea and creatinine levels. The assessment of changes

in the component composition of the body showed an increase in the creatinine-growth index in patients with palliative with malignant neoplasms of palliative profile with chronic non-communicable diseases. A decrease in lean body weight in this cohort indicates the development of hypermetabolism syndrome.

**Key words:** nutritional status, malignant neoplasms, palliative care, comorbidity.

Нутритивная недостаточность – сложное состояние, которое недостаточно диагностируется и лечится. Оно состоит из «объективных» компонентов (таких как недостаточное питание, снижение массы тела, низкая активность, потеря мышечной массы и метаболические нарушения, включая нарушения катаболизма) и “субъективных” компонентов (анорексия, раннее насыщение при приеме пищи, нарушение вкуса, хроническая тошнота, тревога, слабость и нарушение концентрации).

Комплексное лечение требует многозадачного и мультидисциплинарного подхода, направленного на выявление и лечение объективных симптомов заболевания.

Хронические неинфекционные заболевания терапевтического профиля ассоциируются с нарушениями трофологического статуса. Более того, факторы функциональной нестабильности, нарушения функции почек, факторы риска хронических неинфекционных заболеваний могут влиять на нутритивный статус [1; 2].

Данные ряда авторов демонстрируют наличие высокой коморбидности у больных со ЗНО паллиативного профиля [3]. Таким образом, актуальной является оценка трофологического статуса у онкологических паллиативных больных с терапевтической коморбидностью.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 74 онкологических пациента паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Всем пациентам было проведено лабораторно – инструментальное обследование, интегральная оценка нутритивного статуса. Комплексная оценка антропометрических показателей включала: измерение индекса массы тела по формуле ( $ИМТ = \text{вес (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$ ); окружности плеча (ОП); калиперметрический метод определения жировой ткани и тощей массы тела по методу Durnin – Womersley в стандартных точках с помощью калипера (адипометра).

Производились расчеты: креатинино-ростового индекса (КРИ) по формуле ( $КРИ, \% = \text{экскреция креатинина за 24 ч, мг/рост, см} \times 100\%$ ); тощей массы тела (ТМТ) по формуле ( $ТМТ (кг) = 0,029 \times \text{фактическая экскреция креатинина} + 7,39$ ); идеальной массы тела по Robson по формуле для мужчин  $IBW = 52 + 1,9 \times (0,394 \times \text{рост} - 60)$ , для женщин  $IBW = 49 + 1,7 \times (0,394 \times \text{рост} -$

60); Прогностический нутритивный индекс (Prognostic Nutritional index, PNI) =  $10 \times \text{альбумин сыворотки (г/децилитр)} + 0,005 \times \text{число лимфоцитов}$ ; обхват плеча – измеряется перпендикулярно оси плеча так, чтобы верхний край ленты касался заднего угла подмышечной впадины, ленту замыкают на наружной поверхности руки.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США). При нормальном законе распределения признака в выборке количественные значения представлялись в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), в противном случае рассчитывались медиана и интерквартильный размах ( $Me$ ; 25%-75%). Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова – Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий двух независимых выборок проверяли по U – критерию Манна – Уитни, более двух – по H – критерию Краскала – Уоллеса. Для оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана ( $r$ ). Для суждения о том, какие из независимых предикторов оказывают наибольшее влияние на зависимые переменные, проводился множественный пошаговый регрессионный анализ. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимался менее или равный 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно таблице 1, медиана возраста обследованных пациентов составила 61 год, соотношение мужчин и женщин, соответственно 26 (35,13%)/48 (64,9 %). Распределение пациентов в зависимости от локализации ЗНО: С18 – 2,7%, С15 – 5,41%, С16 – 2,7%, С17 – 2,7%, С20 – 5,41%, С25 – 5,41%, С34 – 16,33%, С49 – 2,7%, С50 – 16,33%, С53 – 10,81%, С54 – 10,81%, С56 – 5,41%, С61 – 5,41%, С64 – 2,7%, С76 – 2,7%, С89 – 2,7%.

В группе обследованных у 28 (37,8 %) больных выявлен анемический синдром. Анемия лег-

кой степени отмечалась у 14 (18,9%) пациентов, средней степени – у 10 (13,5 %) больных, у 4 (5,4%) больных диагностирована анемия тяжелой степени.

Признаки нутритивной недостаточности выявлены у 29 (39,2%) онкологических больных паллиативного профиля. У 5 пациентов (6,75 %) выявлена тяжелая степень нутритивной недостаточности, у 10 (13,5 %) – средняя степень, у 14 (18,9%) – легкая степень.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности – у 52 (70,3%) обследованных. Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) гипертоническая болезнь отмечалась у 62,2% пациентов; ишемическая болезнь сердца – у 18,9% больных; перенесенный инфаркт

миокарда – у 2,7% обследованных; нарушения сердечного ритма документированы в 13,5% случаев; сахарный диабет отмечался у 21,6% больных, хроническая обструктивная болезнь легких – 10,8% пациентов, хроническая болезнь почек – в 24,3% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 8,1% обследованных больных. При этом у 18 (24,3 %) больных выявлено сочетание трех ХНИЗ; у 14 (19 %) больных – сочетание двух ХНИЗ, у 20 (27 %) – один вид ХНИЗ.

Исходя из данных таблицы 1 следует, что в подгруппе пациентов с отягощенным профилем терапевтической коморбидности достоверно чаще отмечалась анемия, гипоальбуминемия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение показателей уровня мочевины, креатинина.

Таблица 1  
Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов в зависимости от наличия ХНИЗ

Показатели, ед. изм.	ХНИЗ		p
	Отсутствие, (n, %)	Наличие, (n, %)	
Анемия, %	15,8%	72,7%	0,023
Гемоглобин, г/л	121[101,75;132]	95[81,5;108,250]	0.021
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,15[1,41;8]	1,77[1,05;19,7]	0.223
Лимфоциты, %	16,9[12;27]	18[14,5;26,2]	0.653
Общий белок, г/л	67 [60;74]	59 [54;67]	0,124
Альбумин, г/л	39,150[31,525;43,825]	32,3[27,2;37,3]	0,043
Мочевина, ммоль/л	4,9 [4,4;5,925]	7 [5,15;11,85]	0.061
Креатинин, мкмоль/л	72 [47,5;97]	90 [74;110]	0,082
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	85,29[56,465;115,25]	3,321[1,4725;6,8153]	0,041

Согласно представленным в таблице 2 данным, сравнение изученных антропометрических и калиперометрических показателей не выявило значимой разницы в подгруппах в зависимости от наличия нутритивной недостаточности. Траектория изменений компонентного состава тела показала тенденцию к росту КРИ у пациентов со ЗНО паллиативного профиля с ХНИЗ. Тенденция к уменьшению ТМТ в указанной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма (белково-энергетической недостаточности).

При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлена взаимосвязь между наличием ХНИЗ терапевтического профиля у онкологических пациентов паллиативного профиля и КРИ ( $R^2=0,09$ ,  $p=0,071$ ), весом ( $R^2=0,22$ ,  $p=0,003$ ), ИМТ ( $R^2=0,21$ ,  $p=0,003$ ), ТКЖС трицепса ( $R^2=0,09$ ,  $p=0,070$ ), ТКЖС лопатки ( $R^2=0,11$ ,  $p=0,050$ ), ТКЖС живота ( $R^2=0,15$ ,  $p=0,050$ ), ТКЖС бедра ( $R^2=0,22$ ,  $p=0,050$ ), наличием ане-

мии ( $R^2=0,22$ ,  $p=0,008$ ), уровнем гемоглобина ( $R^2=0,17$ ,  $p=0,021$ ), СКФ ( $R^2=0,20$ ,  $p=0,019$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о признаках нутритивной недостаточности у 29 (39,2%) онкологических больных паллиативного профиля.

Основную роль в истощении играют интоксикационный синдром, дисфагические и диспептические расстройства, развитие депрессии, хронический болевой синдром. Белковый обмен у раковых больных ускорен, деградация белков превалирует над белковым синтезом, что ведет к потере азотсодержащих компонентов организма [4-6]. Специфическое противоопухолевое лечение углубляет имеющиеся расстройства питания и всегда способствует развитию значительной трофической недостаточности у ранее неистощенных больных [7].

Таблица 2

## Оценка компонентного состава тела в зависимости от наличия ХНИЗ

Показатели, ед. изм.	ХНИЗ		p
	Отсутствие (n, %)	Наличие (n, %)	
Рост, см	165,5 [157,5; 170,8]	166,0 [160,5; 176,5]	0,59
Вес, кг	73,5 [58,75; 85,5]	52 [45,2; 60,4]	0,003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,22 [21,02; 32,26]	20,83 [17,44; 24,16]	0,004
КРИ, %	5,31 [4,23; 8,74]	7,71 [5,56; 10,56]	0,081
ТМТ, кг	9,65 [7,39; 10,39]	8,9 [7,55; 9,82]	0,072
PNI	39,01 [30,85; 43,29]	30,81 [26,3775; 36,91]	0,122
ОП, см	33 [29; 36]	21 [20; 28,5]	0,121
ТКЖС трицепса, мм	20 [12,5; 25]	10 [5; 25]	0,071
ТКЖС лопатки, мм	20 [15; 25]	12 [8; 20]	0,073
ТКЖС бицепса, мм	20 [11; 25]	12 [7; 23]	0,135
ТКЖС живота, мм	30 [17,5; 36,5]	25 [18; 30]	0,081
ТКЖС бедра, мм	30 [25; 35]	25 [22; 28]	0,061

**Примечание:** ОП – окружность плеча; ТКЖС – толщина кожно-жировой складки.

Отсутствие соотношений между антропометрическими (индекса массы тела), калиперометрическими показателями (толщины кожно – жировых складок) и питательным статусом говорит об известной несогласованности вышеуказанных параметров, скрытом характере мальнутриции у онкологических пациентов паллиативного профиля [8].

В ходе исследования выявлена высокая коморбидность онкологических пациентов паллиативного профиля. При проведении многофакторного регрессионного анализа показано наличие взаимосвязи между ХНИЗ терапевтического профиля и показателями нутритивного статуса. Известна ассоциация между ХНИЗ и нутритивными нарушениями, что рядом авторов связывается с уровнем провоспалительных цитокинов, длительностью течения терапевтической патологии, выраженностью почечной дисфункции и анемического синдрома [9; 10]. Коморбидная диагностируемость, обусловленная наличием общих патогенетических механизмов развития, постоянно увеличивается. Именно по этой причине в последнее время большое внимание уделяется проблеме комбинированного течения ряда патогенетически связанных и несвязанных между собой патологий за счет интеграции понятийного базиса в виде коморбидности. Сочетание злокачественного новообразования и ХНИЗ изучено недостаточно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегральный анализ показателей трофологического статуса выявил наличие достоверных

признаков нутритивной недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля. Сочетание злокачественного новообразования и хронического инфекционного заболевания усугубляет нарушения нутритивного статуса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабков О. В., Рудаков Д. А., Луфт В. М., Захаренко А. А., Безмозгин Б. Г., Суворов Д. А., Тен О. А., Лапицкий А. В. Нутриционная поддержка больных колоректальным раком, осложненным перифокальным инфильтратом и абсцессом. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2014;15(1),1-7.
2. Sargento, L., Longo, S., Lousada, N., dos Reis, R. P. The Importance of Assessing Nutritional Status in Elderly Patients with Heart Failure. Current Heart Failure Reports, 2014;11(2), 220–226. doi:10.1007/s11897-014-0189-5
3. Narumi T., Arimoto T., Funayama A., Kadowaki S., Otaki Y., Nishiyama S., Takahashi H., Shishido T., Miyashita T., Miyamoto T., Watanabe T., Kubota I. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. Journal of Cardiology, 2013;62(5):307–313. doi:10.1016/j.jjcc.2013.05.007
4. Харламова У. В., Важенин В. А., Ильичева О. Е., Миронченко М. Н. Хроническая болезнь почек и факторы риска анальгетической нефропа-

тии у пациентов паллиативного профиля. Паллиативная медицина и реабилитация. 2017;1:30-32.

5. Макеева, Т. К., Галкин, А. А. Трофологический статус больных раком желудка. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина, 2008;S1:105-117.

6. Снеговой А. В., Бесова Н. С., Веселов А. В., Кравцов С. А., Ларионова В. Б., Сельчук В. Ю., Сокуренок В. П., Хомяков В. М. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016;4(S2):434-450. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-434-450

7. Nitenberg G., Raynard, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2000;34(3), 137–168. doi:10.1016/s1040-8428(00)00048-2

8. Gastelurrutia P., Lupón J., Domingo M., Ribas N., Noguero M., Martinez C., Cortes M., Bayes-Genis A. Usefulness of Body Mass Index to Characterize Nutritional Status in Patients With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 2011;108(8):1166–1170. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.020

9. Бастриков О. Ю., Харламова У. В., Захарова А. И., Припадчев Е. А., Шахов С. А. Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(4):14-20. doi:10.29413/abs.2020-5.4.2

10. Хороненко В. Э., Сергиенко А. Д., Мандрыка Е. А., Ягубян Р. С., Хомяков В. М., Рябов А. Б. Оценка нутритивного статуса у онкологических больных. *Трудный пациент*. 2018;16.5:22-26.

## REFERENCES

1. Babckov O. V., Rudakov D. A., Luft V. M., Zakharenko A. A., Bezmozgin B. G., Surov D. A., Ten O. A., Lapitsky A. V. Nutrition support of patients with colorectal cancer, complicated perifocal inflammation and abscess formation. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal*. 2014;15(1),1-7. (In Russ.).

2. Sargento, L., Longo, S., Lousada, N., dos Reis, R. P. The Importance of Assessing Nutritional Status in Elderly Patients with Heart Failure. *Current Heart*

*Failure Reports*, 2014;11(2), 220–226. doi:10.1007/s11897-014-0189-5

3. Narumi T., Arimoto T., Funayama A., Kadowaki S., Otaki Y., Nishiyama S., Takahashi H., Shishido T., Miyashita T., Miyamoto T., Watanabe T., Kubota I. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiology*, 2013;62(5):307–313. doi:10.1016/j.jjcc.2013.05.007

4. Harlamova U. V., Vazhenin V. A., Il'icheva O. E., Mironchenko M. N. Chronic kidney disease and risk factors for analgesic nephropathy in palliative patients. *Palliative medicine and rehabilitation*. 2017; 1:30-32. (In Russ.).

5. Makeeva T. K., Galkin A. A. Trophological status of patients with stomach cancer. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicina*, 2008;S1:105-117. (In Russ.).

6. Snegovoy A. V., Besova N. S., Veselov A. V., Kravtsov S. A., Larionova V. B., Selchuk V. Yu., Sokurenko V. P., Khomyakov V. M. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients. *Malignant tumors*. 2016; 4 (S2): 434-450. doi: 10.18027 / 2224-5057-2016-4s2-434-450. (In Russ.).

7. Nitenberg G., Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2000;34(3), 137–168. doi:10.1016/s1040-8428(00)00048-2

8. Gastelurrutia P., Lupón J., Domingo M., Ribas N., Noguero M., Martinez C., Cortes M., Bayes-Genis A. Usefulness of Body Mass Index to Characterize Nutritional Status in Patients With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 2011;108(8), 1166–1170. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.020

9. Bastrikov, O. Y., Kharlamova, U. V., Zakharova, A. I., Pripadchev, E. A., & Shakhov, S. A. Assessment of Nutritive Status in Patients with Symptoms of Heart Failure. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*, 2020;5(4), 14–20. (In Russ.). doi:10.29413/abs.2020-5.4.2

10. Horonenko V. E., Sergienko A. D., Mandryka E. A., Yagubyan R. S., Khomyakov V. M., Ryabov A. B. Assessment of nutritional status in cancer patients. *Difficult patient*. 2018;16.5:22-26. (in Russ.).

## ПОКАЗАТЕЛИ ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА ПРИ ДИСТАНЦИОННОМ И ОЧНОМ ОБУЧЕНИИ

Неуймина Г. И., Бутырская И. Б.

*Кафедра общей гигиены, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Бутырская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: irynabutyr@gmail.com

**For correspondence:** Irina B. Butyrskaya, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: irynabutyr@gmail.com

### Information about authors:

**Neuimina G. I.**, <http://orcid.org/0000-0003-2439-5062>

**Butyrskaya I. B.**, <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время все шире используется on-line обучение студентов. Этот вид обучения до конца не изучен. При переходе на дистанционное обучение образ жизни студентов претерпевает изменения, что ведет к возникновению стрессовых реакций и адаптационных процессов к новым условиям жизни. Цель: изучить влияние различных форм обучения на образ жизни студентов. Материалы и методы: Проанкетировано 80 студентов 3-го курса из Индии, обучающихся в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского очно, а также проходящих обучение дистанционно. Определялись основные показатели образа жизни, уровень повседневного стресса, учебный стресс, стресс во время экзамена, самооценка стресса и методы, при помощи которых снижались проявления стресса. Средний возраст юношей  $20.0 \pm 0.9$  лет. Показатели при очном и дистанционном обучении сравнивались между собой с оценкой достоверности различий. Заключение: имеются значительные различия в образе жизни студентов при различных видах обучения. При дистанционном обучении продолжительность сна, двигательная активность, количество друзей и знакомых, уровень повседневного стресса юношей были снижены. Однако при этом виде обучения более эффективно используется время на учебу, доход больше соответствовал потребностям студентов. Чаше ощущали нервное напряжение и чувствовали себя истощенными к концу дня студенты при дистанционном обучении. Уровень самооценки стресса по среднему баллу при дистанционном и очном обучении был средним. Показатели учебного стресса при дистанционном и очном обучении были одинаковыми. Стресс во время экзамена при изученных видах обучения проявлялся одинаково в виде сердцебиения, головной боли. При дистанционном обучении для снятия стресса большинство студентов используют физические упражнения, перерыв в работе и отдых, просмотр разнообразных телевизионных программ, секс, общение с друзьями или с любимым человеком. При контактном обучении используется сон, сладости, вкусная пища, общение с друзьями. Все вышеперечисленные изменения необходимо учитывать при переходе на дистанционное обучение.

**Ключевые слова:** студенты, дистанционное обучение, очное обучение, образ жизни, стресс, оценка стресса, самооценка стресса

## PARAMETERS OF MEDICAL STUDENTS LIFE MODE IN DISTANT AND FULL-TIME EDUCATION

**Butyrskaya I. B., Neuimina G. I.**

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Goal: Currently, on-line learning is increasingly used. This type of education is not fully understood. During the transition to distance learning, students' lifestyle undergoes changes, which lead to the emergence of stress reactions and adaptation processes to new living conditions. Materials and methods: Using an anonymous survey of 80 Indian 3rd-year students studying at the S. I. Georgievsky Medical Academy full-time, as well as studying remotely from India, the main indicators of lifestyle, the level of everyday stress, educational stress, stress during the exam, stress assessment by students themselves and methods by which the manifestations of stress were reduced were determined. The students' mean age is  $20.0 \pm 0.9$  years. The obtained data were statistically processed. The indicators for full-time and distance learning were compared with each other with an assessment of the evidence of difference. Conclusion: There are significant differences in the lifestyle of students in different types of education. With distance learning, the duration of sleep, motor activity, the number of friends and acquaintances, and the level of daily stress of young men were reduced. However, with this type of training, the study time is used more effectively, the income is more consistent with the needs of students. Students with distance learning more often felt nervous tension and felt exhausted by the end of the day. The level of self-assessment of stress on the average score for distance and full-time training was average. Indicators of learning stress in distance and face-to-face training were the same. Stress during the exam in the studied types of training was manifested equally in the form of palpitations, headaches. In distance learning, more students use physical exercises, breaks between work and rest, watching TV programs, sex, communication with friends or a beloved



one to relieve stress. In contact training they use sleep, sweets, delicious food, and communication with friends. All of the above changes should be taken into account when starting distance learning.

**Key words: students, distance learning, fulltime learning, lifestyle, stress, stress assessment, stress self-assessment**

В настоящее время все шире используется дистанционное обучение (ДО) студентов, подразумевающее как on-line обучение, так и off-line. Гигиенические аспекты ДО в широком масштабе до конца не изучено. При переходе на ДО образ жизни студентов претерпевает изменения, что ведет к возникновению стрессовых реакций и адаптационных процессов к новым условиям жизни [1; 2].

Развитие ДО является одним из трендов социальной трансформации образования. В отношении студентов к нему наблюдается большая разница оценок – от крайне положительных до крайне отрицательных, однако общая тенденция уже ясна – ДО будет набирать популярность. Уже сейчас оно привлекательно для части студентов, поскольку не ограничивает жизнедеятельность жесткими рамками учебного процесса, дает большую свободу выбора жизненных траекторий. Но нельзя забывать, что сейчас оно приемлемо далеко не для всех студентов и востребованность традиционного формата высшего образования будет сохраняться.

Показатели образа жизни при ДО также изменяются. Например, количество часов работы в интернете и время на самоподготовку к учебным занятиям увеличиваются. Характер питания, общение с друзьями, двигательная активность также меняются [3; 4; 5].

Цель исследования: определить изменения образа жизни, оценить уровень повседневного и учебного стресса, самооценку стресса и наиболее часто используемые приемы снятия стресса юношами при очном обучении (ОО) и дистанционном обучении.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанкетировано 80 индийских студентов 3 курса, обучающихся в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского очно и проходящих ДО. Средний возраст юношей 20,0±0,9 лет. Определялись показатели образа жизни, уровень повседневного стресса (таблица 1), уровень учебного стресса, стресс во время экзамена, оценка стресса учащимися и методы, при помощи которых снижались проявления стресса. Оценка основных показателей образа жизни, а также оценка повседневного стресса проводилась при помощи Бостонского теста [6]. Для самооценки уровня стресса использовался тест Ридера [7]. С целью определения учебного стресса нами использовались разработанные таблицы [8]. Полученные

данные обработаны методом вариационной статистики, показатели сравнивались между собой с оценкой достоверности различий [9].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные исследования приведены в таблицах 1, 2, 3.

При анализе самооценки уровня стресса было установлено, что чаще ощущали нервное напряжение студенты при ДО (2,85±0,08 баллов) по сравнению с ОО (2,27±0,11баллов) (p<0,05). При ДО студенты чувствовали себя истощенными к концу рабочего дня чаще – 2,64±0,08 по сравнению с очным обучением – 2,17±0,11 (p<0,05).

Уровень самооценки стресса по среднему баллу при ДО и ОО достоверно не отличался и относился к среднему уровню.

Как видно из таблицы 3, различные показатели и средний показатель учебного стресса при ДО и ОО значимо не отличались (только по показателю нерегулярного питания).

При изучении стресса во время экзамена было выявлено, что при ДО и ОО обучении юношей во время экзамена наиболее выраженным проявлением стресса является учащенное сердцебиение – 57% (при ДО) и у 67% при ОО. Головная боль во время экзамена при ДО отмечалась у 28% студентов, при очном обучении – у 50%.

Оценивались способы, применяемые для снятия стресса. При ДО для снятия стресса 65% студентов используют физические упражнения, 63% - перерыв в работе и отдых, 70% - просматривают телевизионные программы, снимают стресс при помощи секса - 61%, общение с друзьями или с любимым человеком предпочитают 54% опрошенных, 24% используют вкусную еду.

При ОО 68% юношей используют сон, сладости (60%) и вкусную пищу (55%), общение с друзьями (55%).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Переход в дистанционный формат в условиях пандемии — это вызов для всех университетов. Массовый переход к ДО позволит не только провести инфраструктурную ревизию, но и выявить тонкие моменты в системе управления образованием. А.И. Нуруллаева [10] отмечает, что в при ДО есть свои преимущества, но также и значительные недостатки. Причем они очень сильно сказываются на состоянии здоровья студентов, но с помощью небольших усилий и желания можно этот урон минимизировать. Это совпада-

Таблица 1

## Показатели образа жизни студентов (M±m)

Показатель (баллы)	ОО	ДО	p
1. Количество горячих блюд в день	1,40±0,17	1,45±0,06	>0,05
2. Сон в течение 7-8 часов не менее 4 раз в неделю	2,23±0,18	1,81±0,11	<0,05
3. Чувствуете постоянно любовь других	2,57±0,17	1,96±0,11	>0,05
4. Имеете ли вы хотя бы одного человека, на которого Вы можете положиться	2,50±0,18	1,67±0,12	<0,05
5. Делаете ли вы физические упражнения хотя бы 2 раза в неделю	3,03±0,17	2,24±0,12	<0,05
6. Курение (половина пачки в день)	3,90±0,18	4,00±0,06	>0,05
7. Употребление крепких алкогольных напитков (не менее 5 рюмок в неделю)	4,07±0,18	3,92±0,06	>0,05
8. Соответствие роста весу	3,07±0,17	2,67±0,10	>0,05
9. Доход соответствует потребностям	1,53±0,12	2,60±0,17	<0,05
10. Поддержка верой в Бога	2,63±0,18	2,04±0,09	>0,05
11. Занятие общественной жизнью	2,13±0,18	1,45±0,12	>0,05
12. Вы имеете много друзей и знакомых	2,33±0,17	1,44±0,12	<0,05
13. Имеете ли Вы друзей, которым полностью доверяете	1,60±0,18	1,59±0,06	>0,05
14. Здоровы ли Вы	2,57±0,17	2,55±0,11	>0,05
15. Открытый ли Вы человек	2,67±0,18	2,62±0,11	>0,05
16. Обсуждение с друзьями домашних проблем	2,57±0,18	2,87±0,10	>0,05
17. Смеетесь ли Вы не менее 3 раз в неделю	2,30±0,17	2,40±0,13	>0,05
18. Используете ли Вы эффективно Ваше время	2,73±0,17	3,34±0,13	<0,05
19. Употребляете ли Вы не более 3 чашек кофе или чая в день	2,27±0,18	2,36±0,12	>0,05
Повседневный стресс (баллы):	29,17±0,19	23,81±0,10	<0,05

Таблица 2

## Самооценка стресса студентами, баллы

Вопросы	ОО	ДО	p
	M±m (баллы)	M±m (баллы)	>0,05
1. Я человек нервный	2,53±0,13	2,58±0,09	>0,05
2. Я беспокоюсь о своей работе	2,07±0,12	1,98±0,08	>0,05
3. Я часто ощущаю нервное напряжение	2,43±0,12	2,48±0,09	>0,05
4. Моя повседневная жизнь вызывает большое напряжение	2,60±0,14	2,71±0,09	>0,05
5. При общении с людьми я ощущаю нервное напряжение	2,27±0,11	2,85±0,08*	<0,05
6. К концу дня я устаю физически и психически	2,17±0,11	2,64±0,08*	<0,05
7. В моем окружении часто возникают конфликтные ситуации	2,67±0,15	2,81±0,12	>0,05
Уровень стресса по среднему баллу	2,39±0,13	2,57±0,09	>0,05

Примечание. \* - p<0,05

## Оценка учебного стресса (баллы)

Вопросы	ОО	ДО	p
	M ±m	M ±m	>0,05
1. Строгие преподаватели	6,56±0,39	5,95 ±0,25	>0,05
2. Большая учебная нагрузка	7,46±0,39	7,14 ±0,27	>0,05
3. Отсутствие учебников	6,43±0,35	6,25 ±0,34	>0,05
4. Непонятные, скучные учебники	6,63±0,35	5,95 ±0,33	>0,05
5. Жизнь вдали от родителей	6,83±0,39	7,21 ±0,32	>0,05
6. Неумение правильно распорядиться ограниченными финансами	5,5±0,39	5,11 ±0,33	>0,05
7. Неумение правильно организовать свой режим дня	5,36±0,35	5,75 ±0,32	>0,05
8. Нерегулярное питание	6,10±0,39	7,28 ±0,27	<0,05
9. Проблемы совместного проживания с другими студентами	4,26±0,39	3,57 ±0,33	>0,05
10. Конфликт в группе	4,23±0,39	3,97 ±0,36	>0,05
11. Излишне серьезное отношение к учебе	4,90±0,39	6,25 ±0,33	>0,05
12. Нежелание учиться или разочарование в профессии	4,53±0,39	3,77 ±0,31	>0,05
13. Стеснительность, застенчивость	4,80±0,39	4,06 ±0,26	>0,05
14. Страх перед будущим	5,80±0,39	6,64 ±0,26	>0,05
15. Проблемы в личной жизни	4,96±0,39	4,87 ±0,34	>0,05
Средний уровень учебного стресса	5,64±0,24	5,23 ±0,29	>0,05

ет с нашими данными, т.к. стрессогенную активность ДО никак нельзя назвать положительным влиянием на здоровье студентов. К сожалению, те усилия, которые прикладывают студенты для преодоления стрессовых ситуаций, тоже иногда ведут к негативным последствиям (заедание стресса, сидение у телевизора).

Криворотов С. К. раскрывая сущность ДО, доказывает, что оно негативно влияет на физическую активность студентов [11]. При таком формате обучения они практически оказываются «прикованы» к компьютеру. Так как в расписании студентам ставят 3-4 пары в день, то это серьезно нагружает организм молодых людей, в результате чего начинают развиваться различные заболевания. Свободного времени хватает лишь на физическую активность по дому (уборка, приготовление еды и т.д.). Из их жизни практически полностью исчезают самостоятельные тренировочные занятия. Большинство студентов хотят живого общения, им нравится учиться, нравится посещать занятия, им хочется получать знания из уст педагога, вести живой диалог. Ведь тогда их жизнь наполнена различными событиями, которые заставляют их двигаться. Это также согласуется с нашими данными.

Матюшкина Е.Я. отмечает, что полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения проблемы учебного стресса студентов, подбора и апробации методик его более точной диагностики и создания психолого-педагогических условий, способствующих успешному преодолению стресса, проявляющегося во время ДО [12]. Выявленные данные о проявлении высокой степени эмоционального выгорания у студентов свидетельствуют о необходимости психологического сопровождения не только в период адаптации к ДО, но и на протяжении всего ДО.

## ВЫВОДЫ

1. Имеются значительные различия в образе жизни студентов при различных видах обучения. При ДО продолжительность сна, двигательная активность, общение с друзьями и знакомыми, уровень повседневного стресса юношей были снижены. Однако при этом виде обучения более эффективно используется время на учебу. При ДО студенты чаще ощущали нервное напряжение и чувствовали себя истощенными к концу дня.

2. Уровень самооценки стресса по среднему баллу и показатели учебного стресса при ДО и ОО были средними и достоверно не различались.

3. Стресс во время экзамена при обоих видах обучения проявлялся аналогично – сердцебиением и головной болью.

4. При ДО для снятия стресса большинство студентов используют физические упражнения, перерыв в работе и отдых, просмотр телевизионных программ, секс, общение с друзьями или с любимым человеком. При ОО студенты предпочитают сон, сладости, вкусную пищу, общение с друзьями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Е. В., Акутина С. П. Стресс у студентов в процессе учебно-профессиональной подготовки: причины и последствия. Молодой ученый. 2017;6(140): 417-419.
2. Бодров В. А. Психологический стресс: развитие и преодоление. М.: ПЕР СЭ; 2006.
3. Соколов Г. А. Особенности психоэмоциональных состояний студента при дистанционной форме обучения. Современное образование. 2014;1:1-13. doi: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
4. Стрижицкая О. Ю., Петраш М. Д. Повседневный стресс и особенности самооценки в различные периоды взрослости. Проблемы современной науки и образования. 2016;80(38):108-110
5. Новгородцева И. В., Мусихина С. Е., Пьянкова В. О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления. Медицинские новости. 2015;8:75-77.
6. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер; 2006
7. Щербатых Ю. В. Экзаменационный стресс. Воронеж: ИАН; 2000
8. Золотухина Е. Д., Минахметова А. З. Исследование учебного стресса в жизни студентов. Novaum. 2019;17. Доступно по ссылке <http://novaum.ru/public/p1208>. Ссылка активна 29.01.21.
9. Средние величины и их использование в медицине: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Лучкевича. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2014.
10. Нуруллаева А. И. Влияние дистанционного обучения на самочувствие студентов во время пандемии. Скиф. Вопросы студенческой науки. 2020;5(45);54-57.
11. Криворотов С. К. Влияние дистанционного обучения на физическую активность студентов в период пандемии 2020 года. Казанский педагогический журнал. 2020; 4(141):173-177. doi:10.34772/KPJ.2020.141.4.024
12. Матюшкина Е. Я. Учебный стресс у студентов при разных формах обучения. Консультативная психология и психотерапия. 2016;24(2):47-63 doi: 10.17759/cpp.20162402004

#### REFERENCES

1. Kiselyova Ye. V. Stress in students during educational and professional training: causes and effects. Young scholar. 2017; 6(140): 417-419. (In Russ.).
2. Bodrov V. A. Psychological stress: development and overcoming. M.: PER SE; 2006. (In Russ.).
3. Sokolov G. A. Peculiarities of students' psychoemotional conditions in distant learning. Modern education. 2014;1:1-13. (In Russ.). doi: 10.7256/2306-4188.2014.1.10921
4. Strizhitskaya O. Yu, Petrash M. D. Daily Stress and Characteristics of Self-esteem in Different Periods of Adulthood. Problems of Modern Science and Education. 2016;80(38):108-110. (In Russ.).
5. Novgorodtseva I. V., Musihina S. E., Pyankova V. O. Training stress of medical students: causes and manifestations. Meditsinskie novosti. 2015;8:75-77. (In Russ.).
6. Shcherbatykh Yu. V. Psychology of stress and methods of correction. SPb: Piter; 2006. (In Russ.).
7. Zolotukhina Ye. D., Minakhmetova A. Z. Investigation of academic stress id students' life. Novaum, 2019;17. (In Russ.). Available on <http://novaum.ru/public/p1208>. Link is active 29.01.21.
8. Shcherbatykh Yu. V. Exam stress. Voronezh: IAN; 2000. (In Russ.).
9. Averages and their use in medicine: manual / ed. V. S. Luchkevitch. SPb: Publishing House of Mechnikov Medical University; 2014. (In Russ.).
10. Nurullaeva A. Impact of distance education on student's health in the period of pandemic. Skythian. Questions of students' science. 2020;5(45);54-57. (In Russ.).
11. Krivorotov S. K. Impact of distance learning on student physical activity during the 2020 pandemic. Kazan pedagogical journal. 2020;4(141):173-177. (In Russ.). doi:10.34772/KPJ.2020.141.4.024
12. Matyushkina Ye. Ya. Students' educational stress in different forms of education. Counseling Psychology and Psychotherapy. 2016;24(2):47-63. (In Russ.). doi: 10.17759/cpp.20162402004

## МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ

**Равлюк Д. А., Бекирова Э. Ю., Марakah Марван Якин Нажи, Бородавкин Д. В., Горлова Н. А.**

*Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Равлюк Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: darya-ravluk@mail.ru

**For correspondence:** Ravlyuk D.A., PhD, Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: darya-ravluk@mail.ru

### Information about authors

**Ravlyuk D. A.**, <http://orcid.org/0000-0003-4280-0148>

**Bekirova E. Yu.**, <http://orcid.org/0000-0003-4097-2376>

**Marakah M. Ya.**, <http://orcid.org/0000-0002-5579-4413>

**Borodavkin D. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-2312-3364>

**Gorlova N.A.**, <https://orcid.org/0000-0001-7121-4354>

### РЕЗЮМЕ

Венерические заболевания, или инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются одной из основных проблем здравоохранения. В последние годы намечается тенденция к снижению заболеваемости ИППП, что, с одной стороны, связано с реализацией «Проекта глобальных стратегий сектора здравоохранения: Инфекции, передаваемые половым путем, 2016–2021 гг.», а с другой, несовершенным эпидемиологическим надзором за системой учета и регистрации случаев ИППП и связанной с этим гиподиагностикой. Среди всех ИППП трихомониаз занимает одну из ведущих позиций, составляя 37,5% случаев всех венерических заболеваний. Так, согласно современным данным, мировая инфицируемость *Trichomonas vaginalis* составляет приблизительно 250 миллионов человек каждый год. Медико-социологический профиль пациентов дает возможность при назначении медицинской и лекарственной помощи учитывать особенности демографических, поведенческих, социальных особенностей больных, а также влиять на приверженность к лечению. Анализ медико-социального профиля позволил сформировать социально-демографический портрет пациента с урогенитальным трихомониазом: это мужчины (78%) трудоспособного возраста: от 18 до 30 лет (72%), от 31 до 45 лет (20%), 55% из них состоят в браке, около 65% имеют среднее образование и основной диагноз при первичном обращении 78% урогенитальный трихомониаз, после лабораторно-инструментальной диагностики у большинства наблюдалась моноинфекция – *T.vaginalis*, клиническое и лабораторное выздоровлении после проведения курса эрадикационной терапии наблюдалось у 35%.

**Ключевые слова:** урогенитальный трихомониаз, инфекции, передающиеся половым путем, заболеваемость, социальный портрет

## MEDICAL AND SOCIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH UROGENITAL TRICHOMONIASIS

**Ravlyuk D. A., Bekirova E. Yu., Marakah Marwan Yakin Naji, Borodavkin D. V., Gorlova N. A.**

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Sexually transmitted infections remain a leading public health problem. Recently, there has been a decline in the incidence of STIs, which is partly associated either with implementation of the «Global Health Sector Strategy Project: Sexually Transmitted Infections, 2016–2021» and poor quality of epidemiological studies of STI incidence. Trichomoniasis is one of the leading causes among STIs, accounting for nearly 37.5%. According to the newest data, roughly 250 million patients become infected by *Trichomonas vaginalis* annually. Healthcare and social profile of patients allows us to take into consideration demographic, behavioral and social traits of patients while managing their treatment, and, thus, potentially increase patients' compliance as well. Analysis of the social profile allows us to define a socio-demographic sketch of UT. They were primarily males (78%), 18–30 years old (72%), 31–45 years old (20%), 55% were married, about 65% had secondary education and the main diagnosis of urogenital trichomoniasis was established at the first visit; majority of UT patients had mono-infection – *T. vaginalis*, based on workup studies. Clinical and workup recovery after a course of eradication therapy was observed in 35% of patients.

**Key words:** urogenital trichomoniasis, sexually transmitted infections, morbidity, social traits

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), по-прежнему являются одной из ведущих проблем здравоохранения. Согласно данным

ВОЗ ежегодно в мире 537 млн. людей в возрасте 15–49 лет заболевают четырьмя невирусными ИППП, среди которых хламидиоз, гонорея, си-

филис, трихомониаз [1]. Бремя заболеваемости и смертности, связанное с ИППП, негативным образом влияет на качество жизни, затрагивая прежде всего сексуальное и репродуктивное здоровье пациентов. Доказана их роль в возникновении воспалительных заболеваний органов малого таза, рака шейки матки, бесплодия [2]. ИППП, будучи социально-экономической проблемой, значительным бременем ложатся на семейные бюджеты пациентов и на бюджеты национальных систем здравоохранения. В последние годы намечается тенденция к снижению заболеваемости ИППП, что, с одной стороны, связано с реализацией «Проекта глобальных стратегий сектора здравоохранения: Инфекции, передаваемые половым путем, 2016-2021 гг.», а с другой, несовершенным эпидемиологическим надзором за системой учета и регистрации случаев ИППП и связанной с этим гиподиагностикой [3; 4].

Среди всех ИППП трихомониаз занимает одно из ведущих мест, на его долю приходится 37,5%. Согласно последним эпидемиологическим данным около 250 миллионов человек инфицируются *Trichomonas vaginalis* каждый год [5]. Данные федерального статистического наблюдения с 2014 по 2018 гг. демонстрируют уменьшение числа зарегистрированных больных урогенитальным трихомониазом в целом по стране на 38,8% (с 69,9 до 42,8 на 100 000 населения). Так, распространенность урогенитального трихомониаза за аналогичный период в ЦФО снизилась на 33,4%, а в Курской области – на 35%. Несмотря на то, что за последние годы в Российской Федерации отмечается снижение показателей заболеваемости урогенитальным трихомониазом, они по-прежнему остаются достаточно высокими [6; 7].

Трихомонадная инфекция остается актуальной проблемой, что обусловлено как широкой распространенностью, так и высокой частотой тяжелых осложнений. У 20–40% больных урогенитальным трихомониазом отмечается асимптоматическое течение, что нередко, при отсутствии лечения, приводит к возникновению осложнений со стороны урогенитального тракта. У мужчин таковыми являются хронический уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит и орхоэпидимит, приводящие к эректильной дисфункции и бесплодию, а у женщин – воспалительные заболевания органов малого таза, эрозия шейки матки, эндоцервициты, вульвовагиниты, способствующие развитию патологии беременности, родов и новорожденного, постабортных инфекционных осложнений [8, 9, 10].

Современной особенностью течения урогенитального трихомониаза является то, что он протекает как смешанная трихомонадно-бактериальная инфекция в 64% случаев на фоне снижения локальной противоинфекционной защиты, что

обусловлено способностью трихомонад захватывать и аккумулировать внутри себя различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Результирующий эффект инфекционных патогенов, увеличение их вирулентности и формирование резистентности к противомикробным препаратам сопровождается изменением клинической картины, затруднением ранней диагностики и большей опасностью для организма [11]. По данным разных авторов (Горчаков Г.А., Гриценко В.А., Кубанова А.А., Sobel J.D., Hinderfeld A.S. и др.) трихомонады встречаются в ассоциации с микоплазмами в 47,3 %, гарднереллами в 31,4 %, гонококками в 29,1 %, уреоплазмами в 20,9 %, хламидиями в 18,3 %, грибами в 15,7 % случаев, также существует прямая корреляция между частотой микст-инфекции и длительностью заболевания [12, 13]. Доказана роль *T. vaginalis* как кофактора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и рака шейки матки в ассоциации с высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ) [14].

Отсутствие междисциплинарного подхода в вопросах учета, диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных трихомониазом между акушер-гинекологами, дерматовенерологами и урологами приводит в большинстве случаев к поздней диагностике многих случаев и переходу заболевания в хронические латентно протекающие формы с последующим развитием осложнений со стороны органов малого таза у женщин и мужчин, что приводит к снижению репродуктивного потенциала населения и усугублению связанного с ним демографического кризиса [12].

Медико-социологический профиль пациентов дает возможность при назначении медицинской и лекарственной помощи учитывать особенности демографических, поведенческих, социальных особенностей больных, а также влиять на приверженность к лечению.

Целью настоящего исследования являлась оценка медико-социологического профиля пациента с урогенитальным трихомониазом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использован комплексный подход, системный анализ, контент-анализ.

Объекты исследования: 100 медицинских карт амбулаторных больных с диагнозом «урогенитальный трихомониаз», находящихся на лечении в ККВД в 2014-2018 гг.; комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики УТ. Диагноз заболевания был установлен согласно десятой Международной статистической классификации болезней: урогенитальный трихомониаз – А59.0. Критерии включения больных в исследование: женщины и мужчины возраста от

2021, том 24, № 3

18 до 61 лет, с установленным диагнозом «урогенитальный трихомониаз».

Было проведен медико-социологический анализ больных уrogenитальным трихомониазом. На каждого больного, медицинская карта которого учитывалась в ходе исследования, оформляли информационную карту, включающую паспортные данные, анамнестические данные (пол, возраст, образование, семейное

положение, план диагностики и лечения и динамику терапии). На основании этих данных был сформирован «социальный портрет» больного УТ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медико-социологическое исследование было проведено по алгоритму, представленном на рисунке 1.

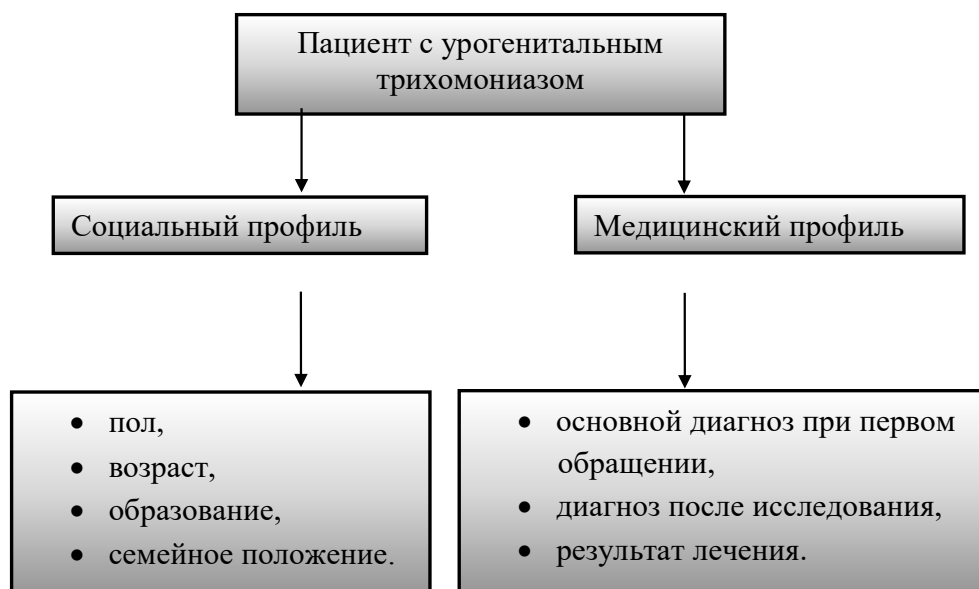


Рис. 1. Алгоритм медико-социологического исследования больных уrogenитальным трихомониазом

В ходе исследования нами установлено, что преобладающее количество больных с данной патологией – это мужчины (78%), что свидетельствует о распространенности заболевания среди населения мужского пола (табл. 1).

Определено, что в зависимости от возрастных параметров большинство больных уrogenитальными заболеваниями представлено группой от 18 до 30 лет (72%) и от 31 до 45 лет (20%) (табл. 2).

Таблица 1

Структура больных УТ по половому признаку, %

Пол	Количество	Доля, %
Мужчины	78	78
Женщины	22	22
Итого	100	100

Таблица 2

Структура больных УТ по возрастному признаку, %

Возраст, лет	Количество	Доля, %
18-30	72	72
31-45	20	20
46-60	7	7
61 и выше	1	1
Итого	100	100

В ходе исследования нами выявлено, что 55% больных состоят в браке, 45% - не состоят в браке (табл. 3). В ходе исследования выявлено, что 65% получило среднее образование, а 35% высшее образование (табл. 4). В ходе исследования выявлено, что у 78 человек при первичном обра-

щении основной диагноз – урогенитальный трихомониаз, у 11 человек – хламидийный уретрит, у 9 человек – гонококковый уретрит и так же был поставлен диагноз гонококковый цервицит и первичный сифилис половых органов по 1 человеку (табл. 5).

Таблица 3

## Структура больных УТ по семейному положению, %

Семейное положение	Количество	Доля, %
Состоят в браке	55	55
Не состоят в браке	45	45
Итого	100	100

Таблица 4

## Структура больных УТ по образованию, %

Образование	Количество	Доля, %
Высшее	35	35
Среднее	65	65
Итого	100	100

Таблица 5

## Распределение пациентов с УТ согласно основному диагнозу при первичном обращении, %

Диагноз	Количество	Доля, %
Урогенитальный трихомониаз	78	78
Хламидийный уретрит	11	11
Гонококковый уретрит	9	9
Гонококковый цервицит	1	1
Первичный сифилис половых органов	1	1
Итого	100	100

Установлено, что после лабораторных исследований, в 62% случаев была выделена только *T.vaginalis*, однако у 38% обследованных выявлена трихомонада-бактериальная ассоциа-

ция, чаще всего были обнаружены *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в 25% и 12% случаях соответственно (табл. 6).

Таблица 6

## Структура больных УТ, после лабораторно-инструментальных методов исследования, %

Образование	Количество	Доля, %
Урогенитальный трихомониаз	62	62
Микст-инфекция, среди которой:	38	38
Tr. Vaginalis, Chlamydia trachomatis	25	25
Tr. Vaginalis, Neisseria gonorrhoeae	12	12
Tr. Vaginalis + Treponema pallidum	1	1
Итого	100	100



В ходе исследования выявлено, что только у 35% пациентов, применяющих одну из рекомендованных схем лечения, наблюдалось полное клиническое и лабораторное выздоровление, у 35% наблюдалось клиническое улучшение, у 30% клинические проявления и данные лабораторно-инструментальных методов исследования остались без изменений.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ медико-социального профиля позволил сформировать социально-демографический портрет пациента с УТ: это мужчина (78%) от 18 до 30 лет (72%), от 31 до 45 лет (20%), 55% пациентов состоят в браке, около 65% имеют среднее образование и основной диагноз при первичном обращении 78% урогенитальный трихомоноз, после лабораторно-инструментальной диагностики у большинства наблюдалась моноинфекция – *T. vaginalis*, клиническое и лабораторное выздоровлении после проведения курса эрадикационной терапии наблюдалось у 35%.

Анализ недавних данных федерального статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой» свидетельствует о том, что показатели заболеваемости ИППП за последние 5 лет по Курской области снизились в среднем на 54% (с 4,6 тыс. в 2014 г. до 2,1 тыс. в 2018 г.). Ежегодно заболеваемость снижалась 16,7%. Заболеваемость трихомонозом в Курской области снизилась на 35% за данный период, в ЦФО – на 33,4%, в целом по России – на 40%. При этом следует отметить что, в Дальневосточном, Сибирском, Уральском и Приволжском федеральных округах разница показателя заболеваемости со среднероссийским составляет 60,0%, 44,0%, 7,6% и 6,6% соответственно. Несмотря на успехи последних лет, согласно данным статистических исследований пациентов с ИППП, трихомоноз продолжает занимать ведущую позицию в структуре ИППП, и на его долю приходится 37,5%.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурированный подход и понимание социологического портрета больного урогенитальным трихомонозом позволит улучшить диагностику и выявляемость УТ. Не смотря на тенденцию к снижению роста заболеваемости УТ, проблема остаётся достаточно распространённой, что обуславливает вопрос эффективности диагностики и последующей терапии пациентов, нуждающихся в медицинской помощи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors state no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2016 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2017;10 (12).
2. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем 2016-2021 гг.: на пути к ликвидации ИППП (Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021, на русском языке). Всемирная организация здравоохранения; 2016.
3. Брико Н. И. Глобализация и эпидемический процесс. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010;4:4–10.
4. Workowski K. A., Bolan G. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.
5. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2017.
6. Клинические рекомендации урогенитальный трихомоноз. М.: Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»; 2019.
7. Эпидемиологический анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем в Курской области. *Ученые записки Орловского гос. универ. Серия: естеств., техн. и мед науки*. 2014;7(1):176-178.
8. Гриценко В. А. Урогенитальный трихомоноз у мужчин: 3. Осложнения и их этиологическая связь с ассоциативной микрофлорой. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2017;3:24.
9. Летяева О. И. Урогенитальный трихомоноз у женщин: современное состояние проблемы и вопросы терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2:126-130.
10. Maseva A., Dimitrov A., Marinov B.. Intraamniotic infection — cause and satellite of preterm birth. *Akush Ginekol. (Sofia)*. 2013;52(2):15–21.
11. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(2):185–230.
12. Симонова Е. В. Гетероморфизм *trichomonas vaginalis* в организме мужчин с хроническим урогенитальным трихомонозом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;1(63):56-58.

13. Hinderfeld A. S., Phukan N., Bär A. K. Cooperative interactions between *Trichomonas vaginalis* and associated bacteria enhance paracellular permeability of the cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions. *Infect Immun.* 2019;87(5):1410–1419. doi:10.1128/IAI.00141-19.

14. Зикеева А. А. Оценка клинической и фармакоэкономической эффективности терапии папилломавирусно-трихомонадной инфекции с применением иммуномакса: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2012.

#### REFERENCES

1. Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2016 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One.* 2017;10 (12).

2. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021: Towards the elimination of STIs (Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016–2021, in Russian). World Health Organization; 2016. (In Russ.).

3. Briko N. I. Globalization and the epidemic process. *Epidemiology and Infection.* 2010;4:4–10. (In Russ.).

4. Workowski K. A., Bolan G. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137.

5. Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections.* 5th ed. Moscow: Business Express; 2017. (In Russ.).

6. Clinical guidelines for urogenital trichomoniasis. M.: Guild of specialists in sexually transmitted infections JUSTY RU; 2019. (In Russ.).

7. Epidemiological analysis of the incidence of sexually transmitted infections in the Kursk region. *Scientific notes of the Oryol State University. Series: natural, technical, and medical sciences.* 2014;7(1):176-178. (In Russ.).

8. Gricenko V. A. Urogenital trichomoniasis in men: 3. Complications and their etiological relationship with associative microflora. *Bulletin of the Orenburg scientific center of the Ural RAS department.* 2017;3:24. (In Russ.).

9. Letyaeva O. I. Urogenital trichomoniasis in women: the current state of the problem and issues of therapy. *RMJ. Mother and Child.* 2019;2:126-130. (In Russ.).

10. Maseva A., Dimitrov A., Marinov B. Intraamniotic infection - cause and satellite of preterm birth. *Akush Ginekol. (Sofia).* 2013;52(2):15–21.

11. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185–230.

12. Simonova E. V. Heteromorphism of *trichomonas vaginalis* in men with chronic urogenital trichomoniasis. *Pacific Medical Journal.* 2016;1(63):56-58. (In Russ.).

13. Hinderfeld A. S., Phukan N., Bär A. K. Cooperative interactions between *Trichomonas vaginalis* and associated bacteria enhance paracellular permeability of the cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions. *Infect Immun.* 2019;87(5):1410–1419. doi:10.1128/IAI.00141-19.

14. Zikeeva A. A. Evaluation of clinical and pharmacoeconomic efficacy of therapy of papillomavirus-trichomonad infection with immunomax [dissertation]. Kursk; 2012. (In Russ.).

## ПРОЯВЛЕНИЕ COVID-19 ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У ВЗРОСЛЫХ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ БЕЗ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ

Черноротов В. А.,<sup>1</sup> Еременко С. Н.,<sup>2</sup> Костенич В. С.,<sup>1</sup> Безруков О. Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра лучевой диагностики, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки (КММЦ Святителя Луки) ФГОУ «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Черноротов Владимир Алексеевич, профессор, заведующий кафедры лучевой диагностики, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: chernorotov.csmu@mail.ru.

**For correspondence:** Chernorotov V. A., MD, Professor, Head of the department of roentgenology (radiodiagnostics), Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: chernorotov.csmu@mail.ru

### Information about authors:

Chernorotov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Eremenko A. N., <https://orcid.org/0000-0002-5318-6561>

Kostenich V. S., <https://orcid.org/0000-0001-5733-6953>

Bezrukov O. F., [https:// orcid.org/ 0000-0002-0161-8959](https://orcid.org/0000-0002-0161-8959)

### РЕЗЮМЕ

Почки являются частым внелегочным поражением при инфекции вызванной SARS-CoV-2. Инфекция способна вызывать не только почечные повреждения, но и усугублять течение ранее существовавшей патологии почек. Поражение почек при Covid-19 проявляется в виде тубулярной нефропатии. Цель исследования – анализ изображений КТ без контрастного усиления и поиск возможной связи с повышением креатинина сыворотки и плотностью паренхимы. В исследовании приведены клинические наблюдения на базе клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки. 41 пациент с подтвержденным COVID 19 выявленные с 24.08.2020 по 24.01.2021 были включены в выборку. На изображениях КТ оценивались плотность паренхимы и уплотнение паранефральной клетчатки. Пациенты были разделены на 2 группы: группа А – 19 пациентов с уплотнением паранефральной клетчатки и группа Б – 22 пациента без уплотнения. Плотность паренхимы и креатинин сыворотки были исследованы с целью выявления возможных корреляций. Результаты: возраст, преобладающее число мужчин, количество тяжелых случаев течения пневмонии, уровень креатинина сыворотки в группе А был выше чем в группе Б. Плотность паренхимы в группе А и в группе Б была ниже чем в контрольной группе. Плотность паренхимы в группе А была ниже чем в группе Б. Слабая отрицательная корреляция была выявлена между плотностью паренхимы и уровнем креатинина сыворотки. У пациентов с COVID-19 на КТ без контрастного усиления типичным изменением является уменьшение плотности паренхимы почек. Уплотнение паранефральной клетчатки – признак более тяжелого поражения почек. Оценка плотности легочной паренхимы и уплотнения паранефральной клетчатки могут быть дополнительными критериями оценки COVID-19 ассоциированного почечного повреждения и прогноза длительности реабилитационного периода у данных пациентов.

**Ключевые слова:** COVID 19, паренхима почек, паранефральная клетчатка, креатинин сыворотки, поражение почек.

## THE MANIFESTATION OF COVID 19 INDUCED NEPHROPATHY IN ADULTS ON NON-ENHANCED COMPUTER TOMOGRAPHY

Chernorotov V. A.,<sup>1</sup> Eremenko S. N.,<sup>2</sup> Kostenich V. S.,<sup>1</sup> Bezrukov O. F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>St. Luke's Clinical Medical Multidisciplinary Center of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The kidney are one of the most common extrapulmonary organ that affected by SARS-CoV-2 infection. The infection may cause not only kidney damage, but also aggravate the course of pre-existing kidney pathology. Kidney damage in Covid-19 manifest as tubular nephropathy. The aim of the study was to analyze non enhancement CT and search for a possible correlation with an increase in serum creatinine and parenchymal density. The study provides clinical observations at the St. Luke Clinical Medical Center. 41 patients with confirmed COVID 19 identified from 24.08.2020 to 24.01.2021 were included in the sample. On CT images, the renal parenchymal attenuation and the perinephric fat stranding were assessed. The patients were divided into 2 groups: group A, 19 patients with perinephric fat stranding and 22 patients without it. Renal parenchymal attenuation and serum creatinine were examined to identify possible correlations. The results were: age, prevailing number of men, number of severe cases of pneumonia, serum creatinine level in group A was higher than in group B. Parenchyma density in both group A and group B was lower than in the control group C. Renal parenchymal

attenuation in group A was lower than in group B. A weak negative correlation was found between parenchymal attenuation and serum creatinine levels. In patients with COVID 19 on CT without enhancement, a typical change is a decrease in renal parenchymal density. Perinephric fat stranding is a sign of more severe kidney damage. Assessment of pulmonary parenchymal attenuation and perinephric fat stranding may be additional criteria for assessing COVID 19 associated renal injury, as well as predicting the duration of the rehabilitation period in these patients.

**Key words: COVID 19, renal parenchyma, perirenal tissue, serum creatinine, kidney damage.**

COVID-19 это новое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2. По данным на конец июня 2021 в мире зарегистрировано более 181 млн случаев COVID -19, число погибших более 3.9 млн. человек [1]. В России выявлено более 5.4 млн человек [2]. На данный момент существует множество научных публикаций, указывающих на важность КТ визуализации легких при COVID -19, однако тема медицинской визуализации внелегочных осложнений раскрыта недостаточно. Острое повреждение почек (ОПП) – одно из наиболее частых внелегочных осложнений вызванных инфекцией SARS-CoV-2, особенно при тяжелом течении, связанное с повышенной смертностью. Обследовании 31 пациента с SARS-CoV-2 (около 14 пациентов с тяжелым течением) продемонстрировало умеренную протеинурию как проявление патологического процесса со стороны почек. У 10 пациентов отмечался повышенный уровень мочевины, у 7 – повышение креатинина сыворотки крови [3].

Известно, что острое почечное повреждение среди пациентов с COVID-19 варьируется по данным разных авторов от 0.1% до 29%. ОПП при инфекции COVID-19 может быть результатом синергетического эффекта, индуцированного вирусом прямого цитотропного эффекта и индуцированного цитокинами системного воспалительного ответа [4; 5].

При оценке данных КТ-визуализации взрослых пациентов, проходивших исследование в клинике, обращает на себя внимание уплотнение паранефральной клетчатки (УПК), указывающее на скопление жидкости, вызывающее утолщение перинефральных септ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

52 пациента с подтвержденным COVID-19 путем ПЦР-тестирования, которые прошли обследование на базе клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (КММЦ Святителя Луки) с 24.08.2020 по 24.01.2021 были ретроспективно проанализированы. Учитывались такие данные как пол, возраст, уровень креатинина сыворотки, КТ без контрастного усиления (КУ), контрастное усиление легких и верхних третей почек. Исключающими критериями являлись: пациенты с заболеваниями почек или другой патологией, которая могла ском-

прометировать почки: гломерулонефрит, уролитиаз, опухоли почек, оперативные вмешательства на почках, диабет, органная недостаточность. Также в исследование не включались пациенты с выраженными дыхательными артефактами, которые затрудняли измерение плотности почек.

В конечную группу пациентов были включены 41 пациент с COVID -19, включая 27 мужчин, 16 женщин возрастом от 23 до 91 лет ( $51.45 \pm 13.23$  года), среди которых 19 пациентов с УПК, которые были включены в группу А, и 22 пациента без УПК – группа Б.

В контрольную группу С для оценки плотности паренхимы было включено 40 пациентов (20 мужчин, 20 женщин), проходивших обследование с 01.01.2019 по 03.01.2020 без заболеваний почек и патологий, способных их скомпрометировать (гломерулонефрит, уролитиаз, опухоли почек, оперативные вмешательства на почках, диабет, органная недостаточность).

Клиническая классификация.

Все пациенты были распределены на 4 группы согласно методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (10 версия): легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести. Легкая степень характеризуется повышением температуры тела не выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ , отсутствием одышки в покое, но возможно появление ее при физической нагрузке,  $\text{SpO}_2 > 95\%$ . Средняя степень тяжести характеризуется повышением  $t$  тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ , отсутствием одышки в покое, но ее появлением при физической нагрузке (крике/плаче),  $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ . Тяжелая степень COVID-19 характеризуется диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка или тахипноэ), цианозом/акроцианозом,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ . Крайне тяжелую степень регистрируют при развитии дыхательной недостаточности с необходимостью респираторной поддержки, ОРДС, шока, признаков полиорганной недостаточности (энцефалопатии, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности, ДВС-синдрома) [9].

Протокол сканирования.

КТ сканы производились на 128-срезовом спиральном КТ (Revolution EVO, General Electric Medical Systems). Обработка, анализ и измерения производились на рабочей станции GE AW VS7. Сканирование проводилось в положении на спине, сканирование включало структуры от

верхушек до основания легких. Данный интервал сканирования позволяет получить изображения верхней трети правой почки и до средней трети левой почки.

Качественный анализ.

УПК оценивалось в мягкотканном окне как участки уплотнения отходящие перпендикулярно или параллельно почечной капсуле, различные по длине и толщине. В тяжелых случаях участки уплотнения достигали фасции Герота и определялись как локальные или диффузные утолщения фасции, однако не было данных за утолщение фасции Герота без УПК.

Статистический анализ.

Проводился с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica, приложением Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Доказано, что COVID-19 имеет способность индуцировать поражение почек и вызывать нарушение их функций. Патогенез данного явления еще до конца не ясен, однако, симптомы COVID-19 включали: повышение температуры тела (75.2%), кашель (70.4%), утомляемость (53.1%), головную боль (29.6%), одышку (14.5%).

Среди 41 пациента с COVID-19 УПК наблюдалось у 19 пациентов (группа А) и отсутствовало у 22 (группа Б). Возраст, количество мужчин и показатель креатинина сыворотки в группе А был достоверно выше чем показатели группы Б. Обращает на себя внимание тот факт, что количество тяжелых случаев течения больше в группе А.

В таблице приведены клинические и рентгенологические характеристики пациентов с COVID-19.

Таблица

**Клинические и рентгенологические характеристики пациентов с COVID-19**

Характеристика	COVID-19 с УПК (n=19)	COVID-19 без УПК (n=22)
Возраст (в годах)	61.92±10.43	44.91±13.31
Пол (М/Ж)	16/3	9/13
Тяжелые и крайне тяжелые случаи (n)	17 (89.47%)	11 (50.0%)
Уровень сывороточного креатинина (ммоль/л)	86.33±25,93	67,51±15,11
Случаи с повышенным креатинином сыворотки (n)	12 (63,15%)	1 (4,5%)
Плотность паренхимы (ед.Н.)	31±2.12	33±2.15

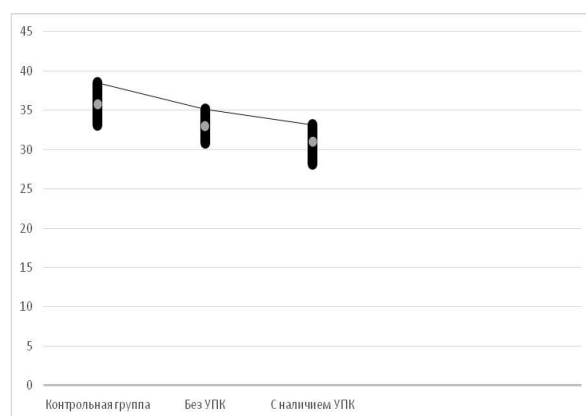
Данные КТ без КУ у больных COVID-19.

Среди 41 пациента с подтвержденной COVID-19 инфекцией, у 46.3% (19/41, группа А) определялось уплотнение паранефральной клетчатки.

Значительной разницы в плотности между верхней третью обеих почек не выявлено. Значения плотности паренхимы в контрольной группе составила 35.8±2,68 ед. Н., в группе без уплотнения паранефральной клетчатки – 33±2,15 ед. Н., в группе с уплотнением паранефральной клетчатки – 31±2,12 ед. Н. (рис. 2). Отмечено, что и в группе А, и в группе Б плотность паренхимы ниже по сравнению с контрольной группой (рис 1.)

Примечание: вертикальные линии указывают на разницу в плотности почечной паренхимы; 35.8±2.68 ед. Н. в контрольной группе, 33±2.15 ед. Н. у пациентов без уплотнения паранефральной клетчатки, 31±2.12 у пациентов с УПК.

Отмечается слабая корреляция между плотностью паренхимы почек и показателями креатинина сыворотки, так, у 12 пациентов (12/19, 63.16%) в группе А отмечался более высокий



**Рис. 1. Показатели плотности почечной паренхимы у каждой из исследуемых групп пациентов**

уровень креатинина сыворотки чем у пациентов группы Б (1/22, 4,5%). Значение креатинина сыворотки группы А составило 86.33±25.93 ммоль/л, в группе Б (67.51±15.11 ммоль/л). Коэффициент корреляции между изменениями плотности па-

ренхимы почек и уровнем креатинина сыворотки у больных COVID-19 составил  $p=0.02$  (слабая корреляция).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что представители семейства коронавирусов могут поражать паренхиму почек, лабораторно проявляясь повышением сывороточного креатинина. Механизм до конца не ясен, однако, повреждение почек может возникать в результате вовлечения вируса SARS-CoV-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему при развитии цитокинового шторма, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза [13, 14].

В основе уплотнения паранефральной клетчатки - утолщение септ, гистологически представляющие собой соединительно тканые пластинки, разделяющие паранефральную клетчатку на множество пространств, которые ограничивают распространение жидкостей, таких как кровь, гной [15]. На КТ данные изменения проявляются в виде повышения плотности паранефральной клетчатки, утолщение почечной фасции и наличием жидкого содержимого в паранефральном пространстве. В нашем исследовании, группа из 19 инфицированных пациентов демонстрировала уплотнение паранефральной клетчатки, у 12 из которых определялось повышение сывороточного креатинина. Уровень сывороточного креатинина в группе с УПК был выше чем в группе без УПК. Повышение сывороточного креатинина играет решающую роль в оценке острого почечного повреждения [16]. Исследование демонстрирует

слабую корреляцию между повышением сывороточного креатинина и плотностью паренхимы почек, а значит данный признак не может изолированно быть использован с целью определения вероятности повреждения почек, индуцированного COVID-19, однако сочетание снижения плотности паренхимы почек с наличием признака уплотнения паранефральной клетчатки могут быть использованы клиницистами с целью определения вероятности поражения почечной паренхимы. Также данные показатели могут быть использованы в качестве предикторов тяжести течения заболевания, так как наиболее выраженное снижение плотности почечной паренхимы и наличие уплотнения паранефральной клетчатки отмечаются у пациентов с более тяжелым течением COVID 19.

Также, стоит отметить, что реабилитационный период у пациентов с УПК протекает более длительно, в сравнении с пациентами без УПК. Патогенетической основой снижения плотности паренхимы почек у пациентов с SARS-CoV-2 вероятно служит комплекс изменений, таких как повреждение проксимальных извитых канальцев нефронов почек, острый пиелонефрит и отек клеток эндотелия [17].

Однако, для оценки поражения почек по данным КТ есть некоторые ограничения. Во-первых, это интервал сканирования при КТ органов грудной клетки. При данном варианте исследования удастся захватить лишь часть обеих почек и, не смотря на то, что изменения в почках диффузные, нельзя исключить погрешность, так как не оценивались нижние отделы почек.



**Рис. 2. КТ без контрастного усиления. Исследования выполнены на базе КММЦ Святителя Луки**

А - контрольная группа. Средняя плотность паренхимы почек в этой группе составила  $35.8 \pm 2,68$  ед. Н. В - КТ пациентов с подтвержденным Covid-19, но без уплотнения паранефральной клетчатки. Средняя плотность  $33 \pm 2,15$  ед. Н. С- КТ пациента с подтвержденным Covid-19, с

уплотнением паранефральной клетчатки. Средняя плотность-  $31 \pm 2,12$  ед. Н.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и оценка степени COVID-19 индуцированной нефропатии играет

весомую роль в прогнозировании тяжести течения, определении тактики лечения и проведения реабилитации у данных пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Информация о коронавирусе в мире: [электронный ресурс]. URL: <https://koronavirus-today.ru> (дата обращения: 15.07.2021)

2. Официальная информация о коронавирусе в России: [электронный ресурс]. URL: <https://стоп-коронавирус.рф> (дата обращения: 15.07.2021)

3. Li Z., Wu M., Guo J. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. 2020. doi:10.2139/ssrn.3559601.

4. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

5. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

6. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7

7. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

8. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

9. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID19). Версия 10. 08.02.2021:114.

10. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.

11. Pan X. W., Xu D., Zhang H., Zhou W., Wang L. H., Cui X. G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.

12. Heller M. T., Haarer K. A., Thomas E., Thaete F. Acute conditions affecting the perinephric space:

imaging anatomy, pathways of disease spread, and differential diagnosis. *Emerg. Radiol*. 2012;19(3):245-254. doi:10.1007/s10140-012-1022-7.

13. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies, *Nature reviews. Nephrology*. 2020;16(6):308-310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-0287.

14. Выхристенко Л. Р., Счастливленко А. И., Бондарева Л. И., Сидоренко Е. В., Музыка О. Г. Поражение почек при инфекции COVID 19; *Вестник ВГМУ*. 2021;(1):7-23.

15. Heller M. T., Haarer K. A., Thomas E., Thaete F. Acute conditions affecting the perinephric space: imaging anatomy, pathways of disease spread, and differential diagnosis. *Emerg. Radiol*. 2012;19(3):245-254. doi: 10.1007/s10140-012-1022-7.

16. Vanmassenhove J., Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Subclinical AKI: ready for primetime in clinical practice? *J. Nephrol*. 2019;32(1):9-16. doi: 10.1007/s40620-018-00566-y

17. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., Tang F., Zhu H. Y., Yi F., Yang H. C., Fogo A. B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003

#### REFERENCES

1. Information about the coronavirus in the world: [electronic resource]. URL: <https://koronavirus-today.ru> (accessed: 07/15/2021). (In Russ.).

2. Official information about coronavirus in Russia: [electronic resource]. URL: <https://стоп-коронавирус.рф> (accessed: 07/15/2021). (In Russ.).

3. Li Z., Wu M., Guo J. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. 2020. doi:10.2139/ssrn.3559601.

4. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.

5. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.

6. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

7. Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 0.1056/NEJMoa2002032.

8. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

9. Interim guidelines: prevention, diagnostics and treatment of a new coronavirus infection. (COVID19). version 10. 08.02.2021:114. (In Russ.).
10. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., Tang F., Zhu H. Y., Yi F., Yang H. C., Fogo A. B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
11. Pan X. W., Xu D., Zhang H., Zhou W., Wang L. H., Cui X. G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114–1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.
12. Heller M. T., Haarer K. A., Thomas E., Thaete F. Acute conditions affecting the perinephric space: imaging anatomy, pathways of disease spread, and differential diagnosis. *Emerg. Radiol.* 2012;19(3):245–254. doi: 10.1007/s10140-012-1022-7.
13. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies, *Nature reviews. Nephrology.* 2020;16(6):308–310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-0287.
14. Vykhristenko L. R., Schastlivenko A. I., Bondareva L. I., Sidorenko E. V., Muzyka O. G. Kidney damage from infection COVID 19; *Vestnik VGMU.* 2021;(1):7-23. (In Russ.).
15. Heller M. T., Haarer K. A., Thomas E., Thaete F. Acute conditions affecting the perinephric space: imaging anatomy, pathways of disease spread, and differential diagnosis. *Emerg. Radiol.* 2012;19(3):245–254. doi: 10.1007/s10140-012-1022-7.
16. Vanmassenhove J., Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Subclinical AKI: ready for primetime in clinical practice? *J. Nephrol.* 2019;32(1):9–16. doi: 10.1007/s40620-018-00566-y
17. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003



## ТЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Шадчнева Н. А., Федуличев П. Н.

*Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Шадчнева Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: shadchneva@gmail.com

**For correspondence:** Nataly A. Shadchneva, PhD, Department of Internal medicine 2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: shadchneva@gmail.com

### Information about authors:

Shadchneva N. A., <https://orcid.org/0000-0001-9717-7782>

Fedulichev P. N., <https://orcid.org/0000-0002-5492-0270>

### РЕЗЮМЕ

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особое внимание должно быть уделено мероприятиям, предотвращающим развитие возможных послеоперационных осложнений, требующих повторной госпитализации, расширенного объема реабилитационных мероприятий у пациентов с переломом проксимального отдела бедра. У пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших эндопротезирование и металлоостеосинтез бедренной кости была использована «Монреальская шкала оценки когнитивных функций». В зависимости от результатов MoCA-теста все пациенты были разделены на группы с легкими или умеренными когнитивными нарушениями (n=40) и без когнитивных нарушений (n=46). У пациентов с сохраненным уровнем мыслительных функций наиболее значимое снижение отмечено при оценке памяти, а в группе с баллом ниже 26 – исполнительных навыков, памяти, абстрактного мышления, внимания и речи. У всех больных наибольшее количество ошибок было зарегистрировано при отсроченном воспроизведении контрольных слов, черчении ломаной линии и оптико-пространственной деятельности. Вынужденное положение, связанное с травмой, также внесло свой негативный вклад в затруднения в выполнении заданий по проверке зрительно-конструктивных и исполнительных навыков шкалы. В срок от 2 до 6 месяцев послеоперационного периода было выявлено 20 случаев неблагоприятного течения, в структуре которых преобладали миграция металлоконструкции и замедление консолидации, а также контрактура, что связано с нарушением врачебных реабилитационных мероприятий. Полагаем, что усиление внешнего контроля со стороны медицинских работников и родственников пациентов, адекватное и безопасное обезболивание, снятие мышечного спазма приведет к более гладкому течению позднего послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** перелом проксимального отдела бедренной кости, когнитивные нарушения, послеоперационный период, пандемия новой коронавирусной инфекции

## FEATURES OF THE LATE POSTOPERATIVE PERIOD OF ELDERLY PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT UNDERGOING HIP FRACTURE SURGERY IN THE COVID-19 PANDEMIC

Shadchneva N. A., Fedulichev P. N.

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The pandemic of a new coronavirus infection makes it necessary to prevent the development of possible postoperative complications requiring repeated hospitalization, an expanded volume of rehabilitation measures in elderly patients undergoing hip fracture surgery. The «Montreal Cognitive Function Assessment Scale» was used after endoprosthetics and metallosteosynthesis of the femur in elderly and senile patients. Depending on the results of the MoCA test, all patients were divided into groups with mild or moderate cognitive impairment (n=40) and without cognitive impairment (n=46). In patients with a preserved level of mental functions, the most significant decrease is noted when assessing memory, and in the group with a score below 26 – executive skills, memory, speech, abstract thinking, attention and speech. In all patients, the greatest difficulties were caused by delayed reproduction of control words, drawing of a broken line and optical-spatial activity. The forced position associated with trauma makes a negative contribution to the difficulties in performing tasks to check the visual-constructive and executive skills of the scale. 20 cases of postoperative complications were identified, mainly migration of metal structures and slowing down of consolidation, contracture, which is associated with the implementation of medical rehabilitation measures. We believe that increased external control by medical professionals and relatives of patients, adequate and safe anesthesia, and the removal of muscle spasm will lead to a smoother course of the late postoperative period.

**Key words:** hip fracture surgery, cognitive impairment, postoperative period, pandemic of a new coronavirus infection

Имеющиеся когнитивные нарушения, которые встречаются все чаще в связи с увеличением продолжительности жизни населения (у более чем 40% лиц старше 85 лет) [1], являются одним из факторов, приводящих к падениям у лиц пожилого возраста [2].

Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) у данной группы пациентов остаются жизнеугрожающим, инвалидизирующим повреждением [3].

В базах данных Pubmed, PsycINFO и CINAHL представлено значительное количество исследований, посвященных негативному влиянию социальных ограничений, изоляции на когнитивные функции различных возрастных и социальных групп населения разных стран мира при пандемии COVID-19. Большинство людей расценило локдаун как беспрецедентный стресс, вызвавший затруднения при выполнении рутинных задач, связанных с вниманием, временной ориентацией и исполнительными функциями. Была обнаружена более высокая степень тяжести и распространенность депрессии, тревожных расстройств, нарушений сна, изменений аппетита, снижения либидо и беспокойства о здоровье [4; 5]. Также была отмечена связь данных нарушений с непреодолимой потребностью постоянного получения информации о COVID-19, об отрицательном влиянии лекарственных препаратов на состояние здоровья, о состоянии системы здравоохранения в целом [6].

Перенесенная тяжелая травма, собственно ранее оперативное вмешательство (в течение 48 часов после травмы в соответствии с современными мировыми и российскими клиническими рекомендациями [3; 7; 8]) закономерно оказывают отрицательное влияние на когнитивный статус пациентов старших возрастных групп. А с учетом того, что с 2019 года основные силы и средства здравоохранения направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией [9; 10], всё большая роль отводится мероприятиям, предотвращающим развитие возможных послеоперационных осложнений, требующих повторной госпитализации и расширенного объема реабилитационных мероприятий.

Интересные, достаточно обширные данные об отклонениях в познавательной сфере получены при обследовании женщин после ампутации матки [11], больных после удаления внутричерепных гематом [12], после аорто-коронарного шунтирования [13], и других хирургических вмешательств, однако исследованиям первично возникающих мыслительных дисфункций в послеоперационном периоде у травматологических больных были посвящены лишь немногочисленные работы [14]. Мы не ставим под сомнение актуальность

изучения методов первичной профилактики инфекционных и тромбоэмболических осложнений, а также механических осложнений со стороны эндопротеза, но считаем необходимым глубже изучить нарушения памяти, внимания, абстрактного мышления у наиболее уязвимой группы пациентов – пожилых людей, перенесших экстренное ортопедическое вмешательство.

Напомним, что под термином «когнитивные» подразумеваются наиболее сложные функции головного мозга, участвующие в процессе рационального познания мира, к которым относится память (способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить нужную информацию), речь (способность к вербальной коммуникации как в устной, так и в письменной форме), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать какие-либо двигательные навыки), гнозис (способность распознавать и интегрировать чувствительные образы различных модальностей), произвольное и непроизвольное внимание, управляющие функции (способность контролировать свою познавательную деятельность и поведение), к которым тесно примыкает интеллект, суть которого заключается в способности к вынесению суждений и логических умозаключений [15]. То есть как раз те функции, которые демонстрирует глубокоуважаемый читатель данной статьи.

Зачастую ранние симптомы легких форм когнитивных расстройств объясняют «нормальным» проявлением старения, что способствует их поздней диагностике. При этом, именно на стадии недементных нарушений наиболее оправданы меры, направленные на сохранение функционального статуса пациента, замедление прогрессирования заболевания. Как легкие, так и умеренные когнитивные нарушения не вызывают профессиональной или бытовой дезадаптации, то есть не оказывают существенного влияния на повседневную жизнь человека, за исключением самых сложных профессиональных функций [16]. Однако значимость их диагностики возрастает, когда речь идет о необходимости строгого выполнения реабилитационной программы после эндопротезирования или металлоостеосинтеза тазобедренного сустава.

Считаем, что для выявления недементных когнитивных нарушений оптимальной является «Монреальская шкала оценки когнитивных функций» (MoCA-тест). Данная скрининговая шкала расценена нами как высокочувствительная и позволяющая всего за 20 минут оценить внимание, концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Указанный диагностический метод продемонстри-

рвал большие надежность и удобство именно в послеоперационном периоде как по сравнению с полноценной оценкой когнитивных функций с помощью батареи тестов (тест запоминания слов+тест рисования связей+теста Струпа+тест шифрования слов+шкала лобной дисфункции), так и по сравнению с короткой шкалой оценки психического статуса MMSE [17; 18].

Цель данной работы – изучить когнитивный статус и частоту развития поздних послеоперационных осложнений при лечении ППОБК у лиц пожилого и старческого возраста.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 86 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет, поступивших в нашу клинику (ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6») весной 2020 года. Средний возраст пациентов составил  $65,2 \pm 6,3$  лет. Все пациенты были прооперированы в течение 48 часов с момента получения травмы, ПЦР тест на COVID-19 был отрицательный. Металлоостеосинтез бедренной кости был выполнен 15 пациентам (17,4%). Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с цементным вариантом установки эндопротеза было произведено 71 пациенту (82,6%). Оценка когнитивных функций проводилась при помощи MoCA-теста на 2-4 сутки после операции. Считаем, что для выявления недементных когнитивных нарушений оптимальной является «Монреальская шкала оценки когнитивных функций» (MoCA-тест). Данная скрининговая шкала расценена нами как высокочувствительная и позволяющая всего за 20 минут оценить внимание, концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное

мышление, счет и ориентацию. Указанный диагностический метод продемонстрировал большие надежность и удобство именно в послеоперационном периоде как по сравнению с полноценной оценкой когнитивных функций с помощью батареи тестов (тест запоминания слов+тест рисования связей+теста Струпа+тест шифрования слов+шкала лобной дисфункции), так и по сравнению с короткой шкалой оценки психического статуса MMSE [17; 18]. В период 2-6 месяцев послеоперационного периода все пациенты были осмотрены на предмет диагностики поздних послеоперационных осложнений.

Для всех полученных результатов был проведен описательный анализ. Предварительно результаты проверены на нормальность непрерывных переменных и однородность дисперсии с помощью теста Колмогорова-Смирнова и теста Левена, без каких-либо нарушений (данные не показаны). Значения оценивались с использованием 95 % доверительного интервала, порог статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам MoCA-теста были сформированы 2 группы пациентов: 40 человек с легкими или умеренными когнитивными нарушениями – набравшие менее 26 баллов ( $21,7 \pm 0,49$  балла) и 46 больных без когнитивных нарушений ( $27,4 \pm 0,58$  балла) ( $p \leq 0,05$ ).

Использование данной шкалы позволило определить, что у пациентов с сохраненным уровнем мыслительных функций наиболее значимое снижение отмечается при оценке памяти, а в группе с баллом ниже 26 – исполнительных навыков, памяти, абстрактного мышления, внимания и речи, что показано в таблице 1.

Таблица 1

Показатели основных мыслительных функций у пациентов, прооперированных по поводу ППОБК

Показатель шкалы MoCA	Нормальный уровень, в баллах	Всего n=86		Без когнитивных нарушений n=46		С когнитивными нарушениями n=40	
		Абс. (M+m)	% снижения	Абс. (M+m)	% снижения	Абс. (M+m)	% снижения
Память	5	3,6±0,24	28,0	3,7±0,51	26,0	3,3±0,26	34,0
Внимание	6	5,3±0,19	11,7	5,7±0,23	5,0	4,5±0,35	23,3
Речь	3	2,8±0,35	6,7	2,9±0,15	3,3	2,4±0,27	20,0
Исполнительные навыки	5	3,8±0,14	24,0	4,4±0,22	12,0	2,7±0,37	46,0
Ориентация в пространстве	6	5,8±0,36	3,3	5,9±0,28	1,7	5,6±0,44	6,7
Абстрактное мышление	2	1,7±0,30	15,0	1,9±0,14	10,0	1,4±0,54	30,0
Общий балл	26-30	25,1±0,64		27,4±0,58		21,7±0,49	

Таблица 2

Показатели отдельных субтестов шкалы МоСА у пациентов, прооперированных по поводу ППОБК

№	Субтест шкалы МоСА	Нормальный уровень, в баллах	Всего n=86	Без когнитивных нарушений n=46	С когнитивными нарушениями n=40
			(M+m)	(M+m)	(M+m)
1.	Черчение ломаной линии	1	0,7+0,11	0,9+0,14	0,4+0,34
2.	Оптико-пространственная деятельность (куб)	1	0,7+0,31	0,8+0,29	0,6+0,34
3.	Оптико-пространственная деятельность (часы)	3	2,6+0,85	2,8+0,80	2,3+0,77
4.	Называние	3	2,5+0,65	2,7+0,52	2,2+0,71
5.	Память (не оценивался)	0	0	0	0
6.	Внимание	6	5,2+0,88	5,8+0,94	4,2+0,64
7.	Повторение предложений	2	1,3+0,24	1,5+0,38	1,0+0,39
8.	Скорость	1	0,6+0,19	0,7+0,21	0,4+0,26
9.	Абстрактное мышление	2	1,4+0,41	1,6+0,33	0,9+0,45
10.	Отсроченное воспроизведение	5	4,1+0,75	4,6+0,61	3,3+0,87
11.	Ориентировка	6	5,2+0,84	5,9+0,72	4,2+0,87

Так, у всех больных наибольшие затруднения вызывало отсроченное воспроизведение контрольных слов, черчение ломаной линии и оптико-пространственная деятельность, определение сходства предметов.

Результаты отдельных субтестов шкалы МоСА представлены в таблице 2.

В срок от 2 до 6 месяцев послеоперационного периода было выявлено 20 случаев (23,2%) неблагоприятного течения, в структуре которых преобладали миграция металлоконструкции и замедление консолидации, а также контрактура – в 10 и 6 случаях соответственно, реже встречались инфекционно-гнойные осложнения – у 4 больных. Анализируя распределение осложнений по группам пациентов, было выявлено их достоверное преобладание у больных с когнитивными нарушениями (15 случаев против 5), при том, что доля инфекционно-гнойных осложнений не различалась.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя показатели основных мыслительных функций у пациентов, прооперированных по поводу ППОБК, обращает на себя внимание, что наиболее сохранной осталась функция ориентировки, причем наибольшее количество ошибок отмечалось при ответе на вопрос о числе и дне недели, что можно объяснить резким изменением привычных пациентом обстановки (отсутствие календарей, телевизора), общения с родными.

Считаем, что вынужденное положение, связанное с травмой, также вносит свой негативный вклад в затруднения в выполнении заданий по проверке зрительно-конструктивных и исполнительных навыков шкалы. Однако, учитывая достоверное различие между выделенными группами пациентов по данным показателям, мы уверены, что наибольшую роль играет именно когнитивная дисфункция.

Легкая и умеренная когнитивная дисфункция в послеоперационном периоде нашла свое отражение в ошибках при демонстрации исполнительных навыков (черчение ломаной линии, оптико-пространственная деятельность – рисование куба и часов), памяти (отсроченное воспроизведение контрольных слов), абстрактного мышления (определение сходства предметов), внимания (называние чисел в прямом и обратном порядке, вычитание по 7) и речи (повторение предложений). По нашему мнению, именно эти мыслительные процессы лежат в основе оценки реабилитационного потенциала пациента, предусматривающей определение сомато-личностных способностей для прогнозирования уровня возможности восстановления.

В срок от 2 до 6 месяцев послеоперационного периода было выявлено 20 случаев (23,2%) неблагоприятного течения, в структуре которых преобладали миграция металлоконструкции и замедление консолидации, а также контрактура – в

10 и 6 случаях соответственно. По многочисленным литературным данным, выявленные нами осложнения с большей вероятностью связаны с нарушением режима постепенного наращивания нагрузки на прооперированную конечность, выполнением сгибаний тазобедренного сустава, выворачивания ступней внутрь или наружу, скрещивания ног [19; 20]. Таким образом, именно осознанное, ответственное отношение пациента к реабилитационному процессу является базисом гладкого течения послеоперационного периода. А обнаруженное нами нарушение мыслительных функций является важным сигналом о недостаточности стандартного подхода к разъяснению пациенту всех аспектов физической и медицинской реабилитации.

Хотелось бы привести результат интересного клинического исследования норвежских врачей, в котором больные с ППОБК рандомно были разделены на 2 группы – поступившие в ортопедические палаты и в специализированные гериатрические палаты ортопедического отделения. За вторую группу отвечала междисциплинарная команда, состоящая из ортопедов, гериатров, физиотерапевтов и эрготерапевтов, уделялось особое внимание адекватному питанию, ранней мобилизации и функционированию в повседневной жизни, начальной реабилитации в больнице и планированию ранней выписки. По результатам исследования была выделена группа пациентов, имеющих наиболее высокий реабилитационный потенциал и подчеркнута роль командной работы в реабилитационном процессе [21]. Данный способ ведения ортогериатрической группы пациентов мы считаем весьма перспективным и планируем работать над созданием подобных команд в Республике Крым.

Так как у больных с когнитивными нарушениями часто снижена критика к своему состоянию, мы предлагаем для выявления группы риска по нарушениям программы реабилитации шире использовать короткий «Аризонский опросник для родственников» (оригинальное название «The Alzheimer's Questionnaire»). Он выявляет нарушения памяти и акцентирует внимание врача на наличие проблемы в познавательной сфере того пациента, которому даются рекомендации по соблюдению двигательного режима [22; 23]. Ведь «Praemonitus, praemunitus» («Предупреждён, вооружён»), только зная о наличии мыслительных дисфункций, врач может скорректировать подход к составлению реабилитационной программы.

1. У близкого Вам человека есть проблемы с памятью? Да – 1, нет – 0.
2. Если это так, стала память хуже, чем несколько лет назад? Да – 1, нет – 0.

3. Ваш близкий повторяет один и тот же вопрос или высказывает одну и ту же мысль несколько раз в течение дня? Да – 2, нет 0.
4. Забывает ли он о назначенных встречах или событиях? Да – 1, нет – 0.
5. Кладёт ли он вещи в непривычные места чаще 1 раза в месяц? Да – 1, нет – 0.
6. Подозревает ли близких в том, что они прячут или крадут его вещи, когда не может найти их? Да – 1, нет – 0.
7. Часто ли он испытывает трудности при попытке вспомнить текущий день недели, месяц, год? Да – 2, нет – 0.
8. Он испытывает проблему с ориентацией в незнакомом месте? Да – 1, нет – 0.
9. Усиливается ли рассеянность за пределами дома, в поездках? Да – 1, нет – 0.
10. Возникают ли проблемы при подсчёте сдачи в магазине? Да – 1, нет – 0.
11. Есть ли трудности с оплатой счетов, финансовых операций? Да – 2, нет 0.
12. Забывает ли он принимать лекарства? Были случаи, когда он не мог вспомнить, принимал ли он уже лекарство? Да – 1, нет – 0.
13. Есть ли проблемы с управлением автомобилем? Да – 1, нет – 0.
14. Возникают ли трудности при пользовании бытовыми приборами, телефоном, телевизионным пультом? Да – 1, нет – 0.
15. Испытывает ли он затруднения, выполняя работу по дому? Да – 1, нет – 0.
16. Потерял ли он интерес к привычным увлечениям? Да – 1, нет – 0.
17. Может ли Ваш близкий потеряться на знакомой территории (например, рядом с собственным домом)? Да – 2, нет 0.
18. Утрачивает ли чувство правильного направления движения? Да – 1, нет – 0.
19. Случается ли, что Ваш близкий не только забывает имена, но и не может вспомнить нужное слово? Да – 1, нет – 0.
20. Путает ли Ваш близкий имена родственников или друзей? Да – 2, нет 0.
21. Есть ли у него проблемы с узнаванием знакомых людей? Да – 2, нет 0.

Интерпретация результатов теста: 0-4 балла – отсутствие значимых проблем в когнитивной сфере, 5-14 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 15-27 баллов – высокая вероятность деменции.

Считаем, что значительное негативное влияние на когнитивные функции оказывает хронический болевой синдром [24]. Анализ почти 30 исследований, посвященных функциональной нейровизуализации, в базах данных Pub Med, Embase и Web of Science продемонстрировал нарушение обработки

и эмоционального восприятия боли, дисфункцию антиноцицептивных систем [25; 26]. С целью решения этой проблемы предлагаем внедрить в рутинную практику реабилитационного процесса комбинации эффективных и безопасных умеренно селективных НПВП с препаратами, нормализующими тонус скелетных мышц, что позволит снизить поступление болевых импульсов в ЦНС.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка когнитивного статуса травматологических пациентов пожилого и старческого возраста является простым и информативным инструментом в прогнозировании поздних послеоперационных осложнений, связанных с миграцией металлоконструкции, замедлением консолидации и развитием контрактур. Считаем необходимым акцентировать внимание медицинского персонала и членов семьи, осуществляющих уход за пациентами на строгое соблюдение плана восстановительного лечения. Полагаем, что усиление внешнего контроля, даже при недостаточных усилиях самого больного, обусловленных снижением когнитивных функций, приведет к более гладкому течению позднего послеоперационного периода. Адекватное и безопасное обезболивание, снятие мышечного спазма позволяет рассчитывать и на более четкое следование врачебным назначениям, и, как следствие, предупреждать развитие механических осложнений эндопротезирования и остеосинтеза, уменьшать риск ревизионных операций, частоту повторных госпитализаций, связанную с ведением данной группы больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации: под ред. О.Н. Ткачевой. М.:2019. Доступно по: [https://ramyatprokoleniy.ru/wp-content/uploads/2021/09/dementia\\_2.pdf](https://ramyatprokoleniy.ru/wp-content/uploads/2021/09/dementia_2.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.
2. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_Padeniya.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_Padeniya.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.
3. Белов М. В., Белова К. Ю. Современный взгляд на оказание медицинской помощи при переломах проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(2):186-195. doi:10.37586/2686-8636-2-2021-176-185
4. Ingram J., Hand C.J., Maciejewski G. Social isolation during COVID-19 lockdown impairs cognitive function. *Appl Cogn Psychol*. 2021;Mar24. doi:10.1002/acp.3821.
5. Suárez-González A., Rajagopalan J., Livingston G., Alladi S. The effect of COVID-19 isolation measures on the cognition and mental health of people living with dementia: A rapid systematic review of one year of quantitative evidence. *EClinicalMedicine* 2021;39:101047. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101047
6. Fiorenzato E., Zabberoni S., Costa A., Cona G. Cognitive and mental health changes and their vulnerability factors related to COVID-19 lockdown in Italy. 2021;16(1):e0246204. doi:10.1371/journal.pone.0246204.
7. Fischer H., Maleitzke T., Eder, C. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *Eur J Med Res* 26, 86 (2021). doi: 10.1186/s40001-021-00556-0
8. Лядова М. В., Чуловская И. Г., Лядова А. В. Современная концепция лечения больных геронтологического профиля с переломами проксимального отдела бедренной кости (клинические, медико-правовые и социальные аспекты). Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(2):230-235. doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-220-225
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 году и задачах на 2021 год. М.:2021. Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF\\_2021\\_All\\_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/642/original/MZRF_2021_All_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721). Ссылка активна на 04.10.2021.
10. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении: аналитический доклад: под общ. ред. Стародубова В.И. Версия 1.0 (по состоянию на 26.04.2020 г.). М.:2020. Доступно по: [https://mednet.ru/images/materials/news/doklad\\_cniioiz\\_po\\_COVID-19-2020\\_04\\_26.pdf](https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.
11. Акименко Т. И., Женило В. М., Здирук С. В., Александрович Ю.С. Снижение частоты послеоперационных когнитивных нарушений после ампутации матки при ингаляционной анестезии севофлураном. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):699-707. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-7-699-707
12. Курилина Л. Р. Когнитивные нарушения у больных, оперированных по поводу травматических внутричерепных гематом. Бюллетень сибирской медицины. 2008;7(5-1):214-219. doi:10.20538/1682-0363-2008-5-1-214-219
13. Труханова И., Булгакова С., Захарова Н., Пыщева Л., Писчаскин С. Влияние аортокор-

нарного шунтирования на развитие когнитивной дисфункции у пожилых пациентов с поражением брахиоцефальных артерий. *Врач*, 2018;(6):4-6. doi:10.29296/25877305-2018-06-01

14. Krishtafor A. A. Когнитивные функции в остром периоде политравмы и коррекция их нарушений с использованием тиоцетама. *Медицинские перспективы*. 2017;22 (3):60-68. doi:10.26641/2307-0404.2017.3.111927.

15. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_KR.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.

16. Лысова Е. А., Жернакова Н. И., Горелик С. Г., Титарева Л. В., Оробцова М. В., Полторацкий А. Н. Когнитивная астения как объект гериатрической реабилитации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):540-551. doi:10.24411/2312-2935-2020-00093

17. Тарасова И. В., Трубникова О. А., Соснина А. С., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л. Гендерные особенности когнитивных функций, оцененных шкалами MMSE и MoCA, у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4194. doi:10.15829/1560-4071-2021-4194

18. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Канюка Г.С. Диагностика нарушений деятельности центральной нервной системы в анестезиологии и интенсивной терапии с помощью определения когнитивной дисфункции. *Медицина неотложных состояний*. 2017;5(84):100-104. doi:10.22141/2224-0586.5.84.2017.109367

19. McDonough, Ch. M., Harris-Hayes M., Kristensen M. T., Overgaard J. A., Herring Th. B., Kenny, A. M., Mangione K. K. Physical Therapy Management of Older Adults With Hip Fracture. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2021;51(2):CPG1-CPG81. doi:10.2519/jospt.2021.0301

20. Реабилитация при эндопротезировании тазобедренного сустава в специализированном отделении стационара. Федеральные клинические рекомендации. М.:2014. Доступно по: [http://prop-nn.ru/uploads/files/MO/recomend/35\\_rekomend\\_7izm.pdf](http://prop-nn.ru/uploads/files/MO/recomend/35_rekomend_7izm.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.

21. Förch S., Kretschmer R., Haufe Th., Plath J., Mayr E. Orthogeriatric Combined Management of Elderly Patients With Proximal Femoral Fracture: Results of a 1-Year Follow-Up. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2017;8(2):109-114. doi:10.1177/2151458517698536.

22. Budolfson K., Malek-Ahmadi M., Belden Ch.M., Powell J., Davis K., Jacobson S., Sabbagh M.

N. Neuropsychological Correlates of the Alzheimer's Questionnaire *J Alzheimers Dis*. 2015;46(2):389-97. doi:10.3233/JAD-142388.: 10.3233/JAD-142388

23. Malek-Ahmadi M., Davis K., Belden Ch. M., Sabbagh M. N. Comparative Analysis of the Alzheimer Questionnaire (AQ) With the CDR Sum of Boxes, MoCA, and MMSE. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2014;28(3):296-298. doi:10.1097/WAD.0b013e3182769731

24. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_Hb.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_Hb.pdf). Ссылка активна на 04.10.2021.

25. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):4-9. doi:10.14412/2074-2711-2017-3-4-9

26. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2020;9:573-577. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577

## REFERENCES

1. The program of prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in the elderly and senile age: Methodological recommendations: edited by O.N. Tkacheva. М.:2019. (In Russ.). Available by: [https://pamyatpokoleniy.ru/wp-content/uploads/2021/09/dementia\\_2.pdf](https://pamyatpokoleniy.ru/wp-content/uploads/2021/09/dementia_2.pdf). The link is active on 04.10.2021.

2. Falls in elderly and senile patients. Clinical recommendations. 2020. Available by: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_Padeniya.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_Padeniya.pdf). The link is active on 04.10.2021. (In Russ.).

3. Belov M. V., Belova K. Yu. Contemporary view of medical care of the elderly people with proximal femur fractures. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):186-195. (In Russ.) doi:10.37586/2686-8636-2-2021-176-185.

4. Ingram J., Hand C. J., Maciejewski G. Social isolation during COVID-19 lockdown impairs cognitive function. *Appl Cogn Psychol*. 2021;Mar24. doi:10.1002/acp.3821.

5. Suárez-González A., Rajagopalan J., Livingston G., Alladi S. The effect of COVID-19 isolation measures on the cognition and mental health of people living with dementia: A rapid systematic review of one year of quantitative evidence. *EClinicalMedicine* 2021;39:101047. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101047

6. Fiorenzato E., Zabberoni S., Costa A., Cona G. Cognitive and mental health changes and their vulnerability factors related to COVID-19 lockdown in Italy. 2021;16(1):e0246204. doi:10.1371/journal.pone.0246204.

7. Fischer H., Maleitzke T., Eder C. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *Eur J Med Res.* 2021;26:86. doi:10.1186/s40001-021-00556-0
8. Lyadova M. V., Chulovskaya I. G., Lyadova A. V. Modern concept of treatment of gerontological patients with fractures of the proximal femur (clinical, medical, legal and social aspects). *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(2):230-235. (In Russ.). doi:10.37586/2686-8636-2-2021-220-225
9. Ministry of Health of the Russian Federation. On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020 and tasks for 2021. Moscow;2021. (In Russ.) Available by: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/055/642/original/MR\\_2021\\_ALL\\_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/055/642/original/MR_2021_ALL_08-04-2021-Preview.pdf?1619014721). The link is active on 04.10.2021.
10. The impact of the COVID-19 coronavirus on the situation in Russian healthcare: analytical report: under the general ed. Starodubova V.I. Version 1.0 (as of 04/26/2020). Moscow;2020. (In Russ.). Available by: [https://mednet.ru/images/materials/news/doklad\\_cniioiz\\_po\\_covid-19-2020\\_04\\_26.pdf](https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_covid-19-2020_04_26.pdf). The link is active on 04.10.2021.
11. Akimenko T. I., Zhenilo V. M., Zdiruk S. V., Aleksandrovich Yu.S. Reduction in the incidence of postoperative cognitive impairment after hysterectomy with inhalational sevoflurane anesthesia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(7):699-707. (In Russ.). doi:10.18786/2072-0505-2018-46-7-699-707
12. Kurilina L. R. Cognitive impairment in patients operated on for traumatic intracranial hematomas. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2008;7(5-1):214-219. (In Russ.). doi:10.20538/1682-0363-2008-5-1-214-219
13. Trukhanova I., Bulgakova S., Zakharova N., Pyshecheva L., Pischaskin S. The effect of coronary artery bypass grafting on the development of cognitive dysfunction in elderly patients with lesions of brachiocephalic arteries. *Doctor.*2018;(6):4-6. (In Russ.). doi:10.29296/25877305-2018-06-01.
14. Krishtafor A. A. Cognitive functions in the acute period of polytrauma and correction of their disorders using thiocetam. *Medical perspectives.* 2017;22 (3):60-68. (In Russ.). doi:10.26641/2307-0404.2017.3.111927.
15. Cognitive disorders in the elderly and senile. Clinical recommendations. 2020. (In Russ.) Available by: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_KR.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_KR.pdf). The link is active on 04.10.2021.
16. Lysova E. A., Zhernakova N. I., Gorelik S. G., Titareva L. V., Orobtsova M. V., Poltoratskij A.N. Cognitive frailty as an object of geriatric rehabilitation. Current problems of health care and medical statistics. 2020;(3):540-551. (In Russ.). doi:10.24411/2312-2935-2020-00093.
17. Tarasova I. V., Trubnikova O. A., Sosnina A. S., Syrova I. D., Kukhareva I. N., Kupriyanova D. S., Barbarash O. L. Sex characteristics of cognitive functions assessed by the MMSE and MoCA scores in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(2):4194. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4194
18. Usenko L.V., Krishtafor A. A., Kanyuka G. S. Diagnosis of the central nervous system violations severity in anesthesiology and intensive care medicine by determining cognitive dysfunction. *Emergency medicine.* 2017;5(84):100-104. (In Russ.). doi:10.22141/2224-0586.5.84.2017.109367
19. McDonough, Ch. M., Harris-Hayes M., Kristensen M. T., Overgaard J. A., Herring Th. B., Kenny, A. M., Mangione K. K. Physical Therapy Management of Older Adults With Hip Fracture. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* 2021;51(2):CPG1-CPG81. doi:10.2519/jospt.2021.0301.
20. Rehabilitation during hip replacement in a specialized hospital department. Federal Clinical Guidelines. Moscow:2014. Available by: [http://prop-nn.ru/uploads/files/MO/recommend/35\\_rekomend\\_7ism.pdf](http://prop-nn.ru/uploads/files/MO/recommend/35_rekomend_7ism.pdf). The link is active on 04.10.2021.
21. Förch S., Kretschmer R., Haufe Th., Plath J., Mayr E. Orthogeriatric Combined Management of Elderly Patients With Proximal Femoral Fracture: Results of a 1-Year Follow-Up. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2017;8(2):109-114. doi:10.1177/2151458517698536.
22. Budolfson K., Malek-Ahmadi M., Belden Ch. M., Powell J., Davis K., Jacobson S., Sabbagh M. N. Neuropsychological Correlates of the Alzheimer's Questionnaire J Alzheimers Dis. 2015;46(2):389-97. doi:10.3233/JAD-142388. doi:10.3233/JAD-142388
23. Malek-Ahmadi M., Davis K., Belden Ch. M., Sabbagh M. N. Comparative Analysis of the Alzheimer Questionnaire (AQ) With the CDR Sum of Boxes, MoCA, and MMSE. *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* 2014;28(3):296-298. doi:10.1097/WAD.0b013e3182769731
24. Chronic pain in elderly and senile patients. Clinical recommendations. 2020. Available by: [https://rgnkc.ru/images/metod\\_materials/KR\\_Hb.pdf](https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_Hb.pdf). (In Russ.). The link is active on 04.10.2021.
25. Koberskaya N. N., Tabeeva G. R. Chronic pain-associated cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):4-9. (In Russ.) doi:10.14412/2074-2711-2017-3-4-9
26. Yekusheva E. V. Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome. *RMJ. Medical Review* 2020;9:573-577. (In Russ.). doi:10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577



## КАТЕПСИН G У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ SARS-COV-2-ПОРАЖЕНИЕМ ЛЁГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Яцков И. А.<sup>1</sup>, Белоглазов В. А.<sup>1</sup>, Николаева А. П.<sup>1</sup>, Кубышкин А. В.<sup>2</sup>, Зяблицкая Е. Ю.<sup>3</sup>,  
Куницкая Ю. Е.<sup>3</sup>, Лавренчук Э. Н.<sup>4</sup>, Кодакова Н. И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренней медицины №2, 2кафедра общей и клинической патофизиологии, 3Центральная научно-исследовательская лаборатория, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Яцков Игорь Анатольевич, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru

**For correspondence:** Igor A. Yatskov, Assistant of Department of Internal Medicine №2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: egermd@yandex.ru

### Information about authors:

Yatskov I. A., <http://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

Beloglazov V. A., <http://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

Nikolaeva A. P., <http://orcid.org/0000-0003-2572-7209>

Kubyshkin A. V., <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Zyablitskaya E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Kunitskaya J. E., <http://orcid.org/0000-0002-3900-1671>

Lavrenchuk E. N., <http://orcid.org/0000-0001-5461-5391>

Kodyakova N. I., <https://orcid.org/0000-0003-1494-2077>

### РЕЗЮМЕ

Исследовался уровень катепсина G (CatG) у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести в Республике Крым. Обследован 121 пациент с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 45-75 лет, госпитализированный в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Пациентам было проведено исследование уровня катепсина G, ферритина и СРБ в периферической крови. Во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение уровня катепсина G, ферритина и СРБ, что отражает состояние протеолитических систем и системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких. Наивысшие показатели CatG и ферритина зарегистрированы в 3 клинической группе. СРБ имел наивысшее значение во 2 группе больных – 56,3 (34,9; 117,0) мг/л, что достоверно выше данного показателя в 3 и 1 клинических группах. Установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и ферритина ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ) с сохранением данной закономерности во 2 и 3 группах, ( $r=0,427$ ,  $p<0,05$ ) и ( $r=0,208$ ,  $p<0,05$ ) соответственно. Также установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и показателем нейтрофилов периферической крови ( $r=0,399$ ,  $p<0,05$ ) с сохранением данной закономерности во 2 ( $r=0,439$ ,  $p<0,05$ ) и 3 группах ( $r=0,637$ ,  $p<0,05$ ). В 3 клинической группе обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрациями CatG и показателем лимфоцитов периферической крови ( $r=-0,575$ ,  $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, воспаление, CatG, катепсин G, поражение лёгких.

## CATHEPSIN G IN PATIENTS WITH VIRAL SARS-COV-2 LUNG DISEASE IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Yatskov I. A.<sup>1</sup>, Beloglazov V. A.<sup>1</sup>, Nikolaeva A. P.<sup>1</sup>, Kubyshkin A. V.<sup>1</sup>, Zyablitskaya E. Yu.<sup>1</sup>, Kunitskaya J. E.<sup>1</sup>,  
Lavrenchuk E. N.<sup>2</sup>, Kodyakova N. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The level of cathepsin G (CatG) was studied in patients with viral SARS-CoV-2 lung damage of varying severity in the Republic of Crimea. 121 patients with a positive PCR result for SARS-CoV-2 in the age group 45-75 years old, hospitalized in the infectious diseases department of the N. A. Semashko Republican Clinical Hospital were examined. The patients underwent a study of the level of cathepsin G, ferritin and CRP in the peripheral blood. In all clinical groups of patients with new coronavirus infection admitted to the inpatient stage of treatment, a significant increase in the level of cathepsin G, ferritin and CRP was revealed, which reflects the state of proteolytic systems and systemic inflammation in patients with SARS-CoV-2 viral lung damage. The highest rates of CatG and ferritin were registered in the 3rd clinical group. CRP had the highest value in group 2 of patients - 56.3 (34.9; 117.0) mg/l, which is significantly higher than this indicator in 3 and 1 clinical groups. The presence of a direct correlation between the concentrations of CatG and ferritin ( $r=0.260$ ,  $p<0.05$ ) was established with the preservation

of this pattern in groups 2 and 3, ( $r=0.427$ ,  $p<0.05$ ) and ( $r=0.208$ ,  $p<0.05$ ), respectively. The presence of a direct correlation between the CatG concentrations and the index of peripheral blood neutrophils ( $r=0.399$ ,  $p<0.05$ ) was also established, with the preservation of this pattern in 2 ( $r=0.439$ ,  $p<0.05$ ) and 3 groups ( $r=0.637$ ,  $p<0.05$ ). In clinical group 3, a negative correlation was found between the CatG concentrations and the peripheral blood lymphocyte count ( $r=-0.575$ ,  $p<0.05$ ).

**Key words:** SARS-CoV-2, inflammation, CatG, cathepsin G, lung damage.

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 по состоянию на 28 августа 2021 года привела к более чем 4,5 миллионам смертей во всем мире. Течение заболевания варьируется по степени тяжести у пациентов различных возрастных групп, и у лиц с сопутствующей патологией. В то время, как у части пациентов не наблюдается никаких симптомов, в то время как другие требуют госпитализации. К факторам, отягощающим течение заболевания относятся сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и диабет [1]. Значительная часть заболевших имеет признаки поражения жизненно важных органов, таких как легкие, сердце или почки [2], даже при отсутствии явных симптомов. Тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, по-видимому, связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов и сдвигом в системе коагуляционного гемостаза в сторону тромбообразования, а также эндотелиальной дисфункцией [3; 4].

По данным литературы, нейтрофилы и клетки макрофагально-моноцитарного ряда играют важную роль в иммунном ответе организма на инфекцию SARS-CoV-2 [5]. Чрезмерная активация агентов, направленных на элиминацию чужеродного антигена в альвеолярном пространстве, приводит в последствии к усилению деструкции альвеолоцитов I типа и избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов [6]. В связи с этим, большой интерес представляет анализ секретируемых иммуноцитами биологически активных веществ, способных как подавлять иммунный ответ, так и приводить к запуску провоспалительного иммунного каскада, называемого «цитокиновым штормом».

Повышение активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и гранулоцитов непосредственно отражается на состоянии протеолитических систем, а в частности уровне катепсина G (CatG), а также маркерах системного воспаления, таких как C-реактивный белок (СРБ) и ферритин.

Исследований концентрации уровня CatG в плазме крови у больных новой коронавирусной инфекцией на данный момент не проводилось.

Целью нашего исследования было провести анализ уровня катепсина G и оценить его влияние на течение и прогноз SARS-CoV-2-поражения лёгких у госпитализированных пациентов в Республике Крым.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 121 больной с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированный на  $7\pm 2$  день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен руководствуясь временными рекомендациями Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 с методов амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты средней тяжести, 2 группа – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания и 3 группа – пациенты с летальным исходом. Также была отобрана группа контроля, включавшая 20 относительно здоровых людей, которые по возрасту и половому признаку соответствовали исследуемым группам. Степень тяжести пациента была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021 и версия 11.0 от 07 мая 2021)». Всем пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее определение уровня катепсина G, C-реактивного белка и ферритина в периферической крови методом ИФА.

Содержание СРБ и ферритина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA, результаты выражали для СРБ в мг/л и для ферритина в мкг/л.

CatG определяли в плазме крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Cathepsin G ELISA производства Cloud-Clone corp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в нг/мл.

Из 121 случая SARS-CoV-2 средний возраст составил  $60,8 \pm 8,4$  года, из них 48 (39,67%) мужчин и 73 (60,33%) женщин. Подавляющее большинство, то есть 60 (49,59%), имели среднетяжелую форму заболевания, 35 (28,93%) тяжелую и крайне тяжелую форму, 26 случаев (21,49%) завершились летальным исходом. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами

выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в

таблице 1. Количественное распределение пациентов по группам представлено на рисунке 1.

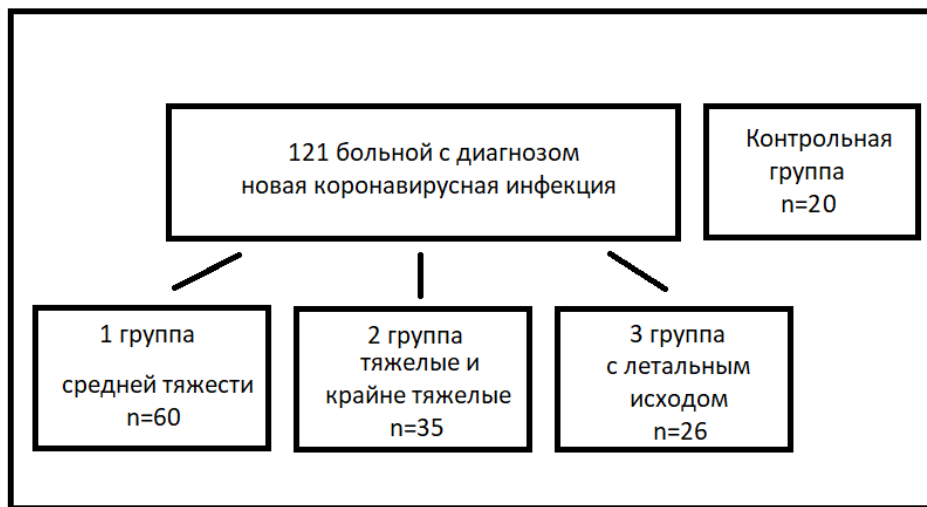


Рис 1. Количественное распределение пациентов по исследуемым группам.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Таблица 1

Признаки		1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)	Контроль (n = 20)
		1	2	3	4
Пол	Муж. абс. (%)	23 (38,3)	13 (37,1)	12 (46,2)	8 (40)
	Жен. абс. (%)	37 (61,7)	22 (62,9)	14 (53,8)	12 (60)
Возраст, годы		60 (48;66)	62 (50;67)	62 (49;66)	58 (49;62)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		29,4 (25,2; 31,88)	31,2 (27,1; 32,4)	31,1 (27,5; 1,4)	28,9 (23,2; 31,6)
Температура тела в день взятия биоматериала, °С		37,5 (37,2;38,2)	37,6 (36,8;38,0)	38,0 (37,6;38,2)	36,7 (36,6;36,8)

**Примечание:** В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Ме ((Q1; Q3)) признаки. Достоверных различий по показателям между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов средней тяжести, а также от обслуживающего персонала в случаях тяжелого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял  $p \geq 0,1$ , за ненормальное распределение принимали значение W-критерия  $p < 0,1$ . Количественные показатели представлены в виде

медианы (Ме (Q1; Q3)), где Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U- критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при  $p < 0,05$ , с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровня оценки достоверности – 95%, 99%, 99,9% ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

Исследование уровня CatG производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2. Как видно из данных представленных в таблице во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров, что отражает состояние протеолитических систем и системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких.

Таблица 2

### Лабораторные показатели

Признаки	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)	Контроль (n = 20)
	1	2	3	4
CatG, нг/мл	0,880 (0,776; 0,976) # * ■	0,985 (0,880; 1,064) # ▲, ■	1,190 (0,902; 1,238) # ▲ *	0,475 (0,287; 0,54)
СРБ, мг/л	38,0 (18,35;57,85) # * ■	56,3 (34,9; 117,0) # ▲, ■	45,25 (27,9; 80,00) # ▲ *	0,5 (0,3; 0,9)
Ферритин, мкг/л	223,00 (138,00;386,00) # ■	241,00 (112,00;564,00) # ■	493,00 (236,00;797,00) # ▲ *	164,00 (111,00;218,00)

**Примечание:** В таблице представлены количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни; # – значимость отличий ( $p < 0,001$ ) от контрольной; ▲ – значимость отличий ( $p < 0,05$ ) от 1-й группы; \* – значимость различий ( $p < 0,05$ ) от 2-й группы; ■ - значимость отличий ( $p < 0,05$ ) от 3-й группы

Из таблицы 2 также следует, что наивысшие показатели CatG и ферритина зарегистрированы в 3 клинической группе. В то время как СРБ имел

наивысшее значение во 2 группе больных – 56,3 (34,9; 117,0) мг/л, что достоверно выше данного показателя в 3 и 1 клинических группах.

Таблица 3

### Показатели лейкоцитарной формулы пациентов с SARS-CoV-2

Признаки	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)	Значимость различий
	1	2	3	
Лимфоциты, $10^9/л$	1,14 (0,74;1,55)	0,78 (0,39;0,95)	0,54 (0,31;0,88)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,31 (2,69; 6,85)	8,74 (4,36;9,50)	8,69 (5,16; 13,52)	$p_{1-2} < 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$
Сегментояд. нейтрофилы, $10^9/л$	3,83 (2,42;6,28)	6,88 (2,74;8,97)	8,16 (4,15;12,49)	$p_{1-2} < 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$
Палочкояд. нейтрофилы, $10^9/л$	0,41 (0,21;0,828)	0,84 (0,34;1,62)	0,93 (0,77;1,21)	$p_{1-2} < 0,006$ $p_{1-3} < 0,001$

**Примечание:** В таблице представлены количественные (Me (Q1;Q3)) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни;

Данные анализа популяций лейкоцитов у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, представленные в таблице 2, показывают, что у больных 2 и 3 групп выявлен достоверно более высокий по сравнению с 1 группой уровень нейтрофильных

гранулоцитов, а также выраженное снижение показателей лимфоцитов периферической крови.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) установлено в це-

лом наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и ферритина ( $r=0,260$ ,  $p<0,05$ ) с сохранением данной закономерности во 2 и 3 группах, ( $r=0,427$ ,  $p<0,05$ ) и ( $r=0,208$ ,  $p<0,05$ ) соответственно. Достоверной взаимосвязи между CatG и концентрацией СРБ выявлено не было ( $p<0,05$ ).

Также установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и показателем нейтрофилов периферической крови ( $r=0,399$ ,  $p<0,05$ ) с сохранением данной закономерности во 2 ( $r=0,439$ ,  $p<0,05$ ) и 3 группах ( $r=0,637$ ,  $p<0,05$ ). В 3 клинической группе обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрациями CatG и показателем лимфоцитов периферической крови ( $r=-0,575$ ,  $p<0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез SARS-CoV-2-ассоциированного поражения лёгких сложен и многогранен, что отражается в большом разнообразии клинических и лабораторных проявлений данной инфекции. Развитие неуправляемого, так называемого «цитокинового шторма», являющегося следствием каскадной гиперактивации клеточного иммунитета, приводящее в последствии к летальному исходу, требуют более детального изучения как самого вируса, так и механизмов ответа организма хозяина на внедрение вирусных частиц.

Нейтрофилы одними из первых попадают в очаг воспаления после стимуляции хемотаксическими факторами, высвобождаемыми из поврежденных тканей. Как экзогенные, так и эндогенные воспалительные стимулы могут распознаваться специфическими рецепторами нейтрофилов человека, что дополнительно способствует привлечению и активации новых циркулирующих нейтрофилов. Активированные нейтрофилы продуцируют целый спектр цитотоксических продуктов, включая активированные формы кислорода (ROS), протеолитические ферменты, NET и различные провоспалительные цитокины [8]. Всё вышперечисленное способствует повреждению окружающих тканей и приводит к дисфункции паренхимы легких [9]. Отмечено, что у пациентов с ОРДС при COVID-19 наблюдается более высокое количество нейтрофилов, что является предиктором неблагоприятного исхода [10], что было выявлено и в нашем исследовании.

CatG, эластаза нейтрофилов (NE) и протеиназа 3 (PR3) являются основными компонентами азурофильных гранул нейтрофилов и участвуют в неокислительном пути внутриклеточного и внеклеточного разрушения патогенов. Сериновые протеазы нейтрофилов (NSP) действуют внутриклеточно внутри фаголизосом, переваривая фагоцитированные микроорганизмы в

комбинации с микробицидными пептидами и мембранно-ассоциированной системой НАДФН-оксидазы, которая продуцирует реактивные метаболиты кислорода [11], а также секреторируются нейтрофилами во внеклеточную среду в ответ на цитокины (TNF- $\alpha$ ), хемоаттрактанты (фактор активации тромбоцитов, формил-Met-Leu-Phe или IL-8) или бактериальный липополисахарид [12]. Внеклеточные NE и CatG расщепляют провоспалительный бактериальный фактор вирулентности флагеллин [13] и разлагают лейкотоксин, фактор вирулентности мембран грамотрицательных бактерий *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, который может лизировать лейкоциты и подавлять функции нейтрофилов [14; 15].

CatG в основном экспрессируется в полиморфноядерных нейтрофилах [15; 16], активирует металлопротеазы и расщепляет белки внеклеточного матрикса, способствуя миграции нейтрофилов [17], активации местной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) гранулоцитов, иницированию апоптоза и многим другим процессам [18]. CatG может синтезироваться в двух формах, в секреторной нейтрофилами и тучными клетками, и в виде внутриклеточного белка (антигенпрезентирующими клетками) [19]. Помимо иммуноцитов, CatG также обнаружен в некоторых немиелоидных клетках, таких как эндотелиальные и гладкомышечные клетки, что также может иметь значение при инфекции SARS-CoV-2 [20]. Функциональная активность CatG парадоксальным образом сочетает в себе провоспалительные и противовоспалительные свойства, которые зависят от физиологических условий, местоположения секреции и природы субстрата. Конечный результат CatG-опосредованного протеолиза может привести к усилению воспалительной реакции или, наоборот, к подавлению воспаления [21].

В литературе отмечается роль катепсина G в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома [22], а в недавнем исследовании Seren с соавт. был выявлен высокий уровень CatG в эндотрахеальных аспиратах, полученных от больных с ОРДС на фоне инфекции SARS-CoV-2 [23]. В исследовании Akgun и соавт. в образцах, взятых из носоглотки пациентов с SARS-CoV-2 была идентифицирована сверхэкспрессия таких белков, как миелопероксидаза (MPO), эластаза (ELANE), катепсин G (CTSG), азуроцидин 1 (AZU1) и протеиназа 3 (PR3) [24]. Авторы объясняют повышенные экспрессии CatG (более чем в 3 раза,  $p<0,05$ ), которая наблюдалась у пациентов с SARS-CoV-2, аномальным накоплением нейтрофилов в носоглотке.

Инфекция SARS-CoV-2 помимо респираторного тракта также поражает и другие органы, и системы органов, экспрессирующие ангиотензин

II. Наибольший уровень экспрессии Ag II регистрируется в эпителиальных клетках кишечника, а их инфицирование и последующая дисфункция может приводить к нарушению кишечной проницаемости и повышению уровня циркулирующего в системном кровотоке эндотоксина. CatG способен по-разному воздействовать на эпителиальный слой кишечника, что приводит к нарушению или сохранению барьерной функции эпителия [25]. Данная особенность связана с CatG-зависимой регуляцией функции E-кадгерина и, таким образом, улучшением адгезии клеток и поддержанию кишечного барьера [26]. Однако из-за способности CatG увеличивать локальную концентрацию ангиотензина II, он может приводить к апоптозу клеток эпителия и, как следствие, к нарушению барьерных свойств эпителия [27].

В литературе также описано влияние CatG на систему гемостаза, что может иметь свои последствия при новой коронавирусной инфекции, где баланс данной системы сдвинут в сторону тромбообразования. Так, в работе Faraday с соавт., описана модуляция активации тромбоцитов и образования тромбов *in vivo* катепсин-G-зависимым образом [28]. Данное влияние было подтверждено уменьшением агрегации тромбоцитов человека *in vitro* на фоне фармакологического ингибирования активности CatG и подавлением его экспрессии. При исследовании на лабораторных мышах наблюдалось увеличение времени кровотечения у мышей с нокаутом гена катепсина G, а образование конъюгатов нейтрофил-тромбоцит в крови уменьшалось в отсутствие катепсина G. Эти эксперименты демонстрируют, что нейтрофильный катепсин G является физиологическим модулятором образования тромбоцитов *in vivo* и имеет потенциал в качестве мишени для новых антитромботических методов лечения. Антитромботический эффект ингибирования катепсина G был больше, чем у аспирина, и добавлялся к нему при введении в комбинации [28]. В нашем исследовании не проводилась оценка показателей гемостаза, в связи с частым применением антикоагулянтных препаратов на амбулаторном этапе лечения у исследуемых пациентов, что требовало бы значительной осторожности при интерпретации результатов.

Полученные нами данные свидетельствуют о чрезмерной активации клеточного звена иммунитета и увеличенном высвобождении содержимого гранул нейтрофильных лейкоцитов. Дальнейшее изучение влияния протеаз нейтрофилов на патогенез новой коронавирусной инфекции позволит лучше понять механизм опосредованного SARS-CoV-2-поражения лёгких, а также выработать новые терапевтические тактики, включающие применение ингибиторов CatG и других протеаз нейтрофилов.

Ограничениями нашей работы было отсутствие мониторинга за динамикой показателей CatG у больных инфекцией SARS-CoV-2 в процессе стационарного лечения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных SARS-CoV-2-поражением лёгких при поступлении на стационарный этап лечения выявлено значительное повышение концентрации CatG в плазме крови, находящейся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания, при наибольшем уровне у пациентов с летальным исходом. При тяжелом течении и у критических пациентов с SARS-CoV-2-поражением лёгких установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнями CatG и ферритина. Также установлено наличие прямой корреляционной связи между концентрациями CatG и показателем нейтрофилов периферической крови во 2 и 3 исследуемых группах. CatG, ферритин и показатель нейтрофилов периферической крови являются важными прогностическими маркерами тяжёлого течения SARS-CoV-2-поражения лёгких и риска летального исхода на ранних этапах госпитального лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» №ВГ14/2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

**Funding.** The work is supported by the grant of «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» №ВГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of the «V.I. Vernadsky Crimean Federal University».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: August 13, 2021.
2. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020;16(5):e1008536. doi:10.1371/journal.ppat.1008536
3. Gupta A., Madhavan M. V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T. S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J. C., Wan E. Y., Freedberg D. E., Kirtane A. J., Parikh S. A., Maurer M. S., Nordvig A. S., Accili

- D., Bathon J. M., Mohan S., Bauer K. A., Leon M. B., Krumholz H. M., Uriel N., Mehra M. R., Elkind M. S. V., Stone G. W., Schwartz A., Ho D. D., Bilezikian J. P., Landry D. W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.
4. Tong M., Jiang Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. 2020;222(6):894-898. doi:10.1093/infdis/jiaa349
5. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
6. Sokolowska M., Lukasik Z. M., Agache I., Akdis C. A., Akdis D., Akdis M., Barcik W., Brough H. A., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Eyerich S., Feleszko W., Gomez-Casado C., Hoffmann-Sommergruber K., Janda J., Jiménez-Saiz R., Jutel M., Knol E. F., Kortekaas Krohn I., Kothari A., Makowska J., Moniuszko M., Morita H., O'Mahony L., Nadeau K., Ozdemir C., Pali-Schöll I., Palomares O., Papaleo F., Prunicki M., Schmidt-Weber C. B., Sediva A., Schwarze J., Shamji M. H., Tramper-Stranders G. A., van de Veen W., Untersmayr E. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy.* 2020;75(10):2445-2476. doi:10.1111/all.14462
7. Meyer-Hoffert U. Neutrophil-derived serine proteases modulate innate immune responses. *Front Biosci.* 2009;14:3409-18. doi: 10.2741/3462
8. Yang S. C., Chen P.J., Chang S.H., Weng Y.T., Chang F. R., Chang K.Y., Chen C.Y., Kao T.I., Hwang T.L. Luteolin attenuates neutrophilic oxidative stress and inflammatory arthritis by inhibiting Raf1 activity. *Biochemical Pharmacology.* 2018;(154):384-396. doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.003.
9. Aulakh G.K. Neutrophils in the lung: «the first responders». *Cell Tissue Res.* 2018;371:577e88.
10. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H. H. X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
11. Segal A. W. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:197-223. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.
12. Owen C. A., Campbell E. J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol.* 1999;65(2):137-150. doi:10.1002/jlb.65.2.137
13. López-Boado Y. S., Espinola M., Bahr S., Belaouaj A. The Journal of Immunology. 2004;172(1):509-515; DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.509
14. Tsai C.C., McArthur W. P., Baehni P. C., Hammond B. F., Taichman N. S. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. *Infect Immun.* 1979;25(1):427-439. doi:10.1128/iai.25.1.427-439.1979
15. Johansson A., Claesson R., Hänström L., Sandström G., Kalfas S. Polymorphonuclear leukocyte degranulation induced by leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol Res.* 2000;35(2):85-92. doi:10.1034/j.1600-0765.2000.035002085.x
16. Mantovani A., Cassatella M. A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:519-31. doi: 10.1038/nri3024
17. Son E. D., Kim H., Choi H., Lee S. H., Lee J. Y., Kim S., Closs B., Lee S., Chung J. H., Hwang J. S. Cathepsin G increases MMP expression in normal human fibroblasts through fibronectin fragmentation, and induces the conversion of proMMP-1 to active MMP-1. *J Dermatol Sci.* 2009;53(2):150-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.006.
18. Korkmaz B., Moreau T., Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie.* 2008;90:227-42. doi: 10.1016/j.biochi.2007.10.009
19. Burster T., Macmillan H., Hou T., Boehm B. O., Mellins E. D. Cathepsin G: roles in antigen presentation and beyond. *Mol Immunol.* 2010;47:658-65. doi: 10.1016/j.molimm.2009.10.003
20. Wang J., Sjöberg S., Tang T. T., Öörni K., Wu W., Liu C., Secco B., Tia V., Sukhova G. K., Fernandes C., Lesner A., Kovanen P. T., Libby P., Cheng X., Shi G. P. Cathepsin G activity lowers plasma LDL and reduces atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(11):2174-83. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.026.
21. Zanolodchikova T. S., Tolpygo S. M., Shoibonov B. B., Kotov A. V. Human cathepsin G – multifunctional immunity protease. *Immunologiya.* 2018;39:151-7. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-151-157
22. Zhang J., Xu C., Zhang G., Luo Y., Ge P., Chen H. [Serpins as important protective factors in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2021;33(3):368-372. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200922-00644
23. Seren S., Derian L., Keleş I., Guillon A., Lesner A., Gonzalez L., Baranek T., Si-Tahar M., Marchand-Adam S., Jenne D. E., Paget C., Jouan Y., Korkmaz B. Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non-

COVID-19 and COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003755. doi: 10.1183/13993003.03755-2020.

24. Akgun E., Tuzuner M. B., Sahin B., Kilercik M., Kulah C., Cakiroglu H. N., Serteser M., Unsal I., Baykal A. T. Proteins associated with neutrophil degranulation are upregulated in nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2 patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240012. doi: 10.1371/journal.pone.0240012.

25. Dabek M., Ferrier L., Roka R., Gecse K., Annahazi A., Moreau J., Escourrou J., Cartier C., Chaumaz G., Leveque M., Ait-Belgnaoui A., Wittmann T., Theodorou V., Bueno L. Luminal cathepsin g and protease-activated receptor 4: a duet involved in alterations of the colonic epithelial barrier in ulcerative colitis. *Am J Pathol*. 2009;175(1):207-14. doi: 10.2353/ajpath.2009.080986.

26. Wang R., Zagariya A., Ibarra-Sunga O., Gidea C., Ang E., Deshmukh S. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol*. 1999;276:L885-89. doi: 10.1152/ajplung.1999.276.5.L885

27. Marezky T., Reiss K., Ludwig A., Buchholz J., Scholz F., Proksch E., de Strooper B., Hartmann D., Saftig P. ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and beta-catenin translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(26):9182-7. doi: 10.1073/pnas.0500918102.

28. Faraday N., Schunke K., Saleem S., Fu J., Wang B., Zhang J., Morrell C., Dore S. Cathepsin G-dependent modulation of platelet thrombus formation in vivo by blood neutrophils. *PLoS One*. 2013;8(8):e71447. doi: 10.1371/journal.pone.0071447.

#### REFERENCES

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: August 13, 2021.

2. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2020;16(5):e1008536. doi:10.1371/journal.ppat.1008536

3. Gupta A., Madhavan M. V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T. S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J. C., Wan E. Y., Freedberg D. E., Kirtane A. J., Parikh S. A., Maurer M. S., Nordvig A. S., Accili D., Bathon J. M., Mohan S., Bauer K. A., Leon M. B., Krumholz H. M., Uriel N., Mehra M. R., Elkind M. S. V., Stone G. W., Schwartz A., Ho D. D., Bilezikian J. P., Landry D. W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3.

4. Tong M., Jiang, Y., Xia D., Xiong Y., Zheng Q., Chen F., Zou L., Xiao W., Zhu Y. Elevated

Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. 2020;222(6):894-898. doi:10.1093/infdis/jiaa349

5. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037

6. Sokolowska M., Lukasik Z. M., Agache I., Akdis C. A., Akdis D., Akdis M., Barcik W., Brough H. A., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Eyerich S., Feleszko W., Gomez-Casado C., Hoffmann-Sommergruber K., Janda J., Jiménez-Saiz R., Jutel M., Knol E. F., Kortekaas Krohn I., Kothari A., Makowska J., Moniuszko M., Morita H., O'Mahony L., Nadeau K., Ozdemir C., Pali-Schöll I., Palomares O., Papaleo F., Prunicki M., Schmidt-Weber C. B., Sediva A., Schwarze J., Shamji M. H., Tramper-Stranders G. A., van de Veen W., Untersmayr E. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(10):2445-2476. doi:10.1111/all.14462

7. Meyer-Hoffert U. Neutrophil-derived serine proteases modulate innate immune responses. *Front Biosci*. 2009;14:3409-18. doi: 10.2741/3462

8. Yang S. C., Chen P.J., Chang S.H., Weng Y.T., Chang F. R., Chang K. Y., Chen C. Y., Kao T.I., Hwang T.L. Luteolin attenuates neutrophilic oxidative stress and inflammatory arthritis by inhibiting Raf1 activity. *Biochemical Pharmacology*. 2018;(154):384-396. doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.003.

9. Aulakh G.K. Neutrophils in the lung: «the first responders». *Cell Tissue Res*. 2018;371:577e88.

10. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H. H. X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.

11. Segal A. W. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:197-223. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.

12. Owen C. A., Campbell E. J. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137-150. doi:10.1002/jlb.65.2.137

13. López-Boado Y. S., Espinola M., Bahr S., Belaouaj A. *The Journal of Immunology*. 2004;172(1):509-515; DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.509

14. Tsai C.C., McArthur W. P., Baehni P. C., Hammond B. F., Taichman N. S. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. *Infect Immun*. 1979;25(1):427-439. doi:10.1128/iai.25.1.427-439.1979



15. Johansson A., Claesson R., Hånström L., Sandström G., Kalfas S. Polymorphonuclear leukocyte degranulation induced by leukotoxin from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol Res.* 2000;35(2):85-92. doi:10.1034/j.1600-0765.2000.035002085.x
16. Mantovani A., Cassatella M. A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:519–31. doi: 10.1038/nri3024
17. Son E. D., Kim H., Choi H., Lee S. H., Lee J. Y., Kim S., Closs B., Lee S., Chung J. H., Hwang J. S. Cathepsin G increases MMP expression in normal human fibroblasts through fibronectin fragmentation, and induces the conversion of proMMP-1 to active MMP-1. *J Dermatol Sci.* 2009;53(2):150-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.006.
18. Korkmaz B., Moreau T., Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie.* 2008;90:227–42. doi: 10.1016/j.biochi.2007.10.009
19. Burster T., Macmillan H., Hou T., Boehm B. O., Mellins E. D. Cathepsin G: roles in antigen presentation and beyond. *Mol Immunol.* 2010;47:658–65. doi: 10.1016/j.molimm.2009.10.003
20. Wang J., Sjöberg S., Tang T. T., Öörni K., Wu W., Liu C., Secco B., Tia V., Sukhova G. K., Fernandes C., Lesner A., Kovanen P. T., Libby P., Cheng X., Shi G. P. Cathepsin G activity lowers plasma LDL and reduces atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(11):2174-83. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.026.
21. Zamolodchikova T. S., Tolpygo S. M., Shoibonov B. B., Kotov A. V. Human cathepsin G – multifunctional immunity protease. *Immunologiya.* 2018;39:151–7. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-151-157
22. Zhang J., Xu C., Zhang G., Luo Y., Ge P., Chen H. [Serpins as important protective factors in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2021;33(3):368-372. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200922-00644
23. Seren S., Derian L., Keleş I., Guillon A., Lesner A., Gonzalez L., Baranek T., Si-Tahar M., Marchand-Adam S., Jenne D. E., Paget C., Jouan Y., Korkmaz B. Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non-COVID-19 and COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003755. doi: 10.1183/13993003.03755-2020.
24. Akgun E., Tuzuner M. B., Sahin B., Kilercik M., Kulah C., Cakiroglu H. N., Serteser M., Unsal I., Baykal A. T. Proteins associated with neutrophil degranulation are upregulated in nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2 patients. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240012. doi: 10.1371/journal.pone.0240012.
25. Dabek M., Ferrier L., Roka R., Gecse K., Annahazi A., Moreau J., Escourrou J., Cartier C., Chaumaz G., Leveque M., Ait-Belgnaoui A., Wittmann T., Theodorou V., Bueno L. Luminal cathepsin g and protease-activated receptor 4: a duet involved in alterations of the colonic epithelial barrier in ulcerative colitis. *Am J Pathol.* 2009;175(1):207-14. doi: 10.2353/ajpath.2009.080986.
26. Wang R., Zagariya A., Ibarra-Sunga O., Gidea C., Ang E., Deshmukh S. Angiotensin II induces apoptosis in human and rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol.* 1999;276:L885–89. doi: 10.1152/ajplung.1999.276.5.L885
27. Maretzky T., Reiss K., Ludwig A., Buchholz J., Scholz F., Proksch E., de Strooper B., Hartmann D., Saftig P. ADAM10 mediates E-cadherin shedding and regulates epithelial cell-cell adhesion, migration, and beta-catenin translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(26):9182-7. doi: 10.1073/pnas.0500918102.
28. Faraday N., Schunke K., Saleem S., Fu J., Wang B., Zhang J., Morrell C., Dore S. Cathepsin G-dependent modulation of platelet thrombus formation in vivo by blood neutrophils. *PLoS One.* 2013;8(8):e71447. doi: 10.1371/journal.pone.0071447.

## ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Голомидов А. Н.<sup>1</sup>, Бутырский А. Г.<sup>2</sup>, Османов М. И.<sup>1</sup>, Ульянов А. А.<sup>1</sup>, Ахмедханов М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ РК СКБ СМП №6, 295026, ул. Гагарина, 15, Симферополь, РФ

<sup>2</sup>Кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В. И. Вернадского, 295006, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, РФ

**Для корреспонденции:** Бутырский Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского e-mail: albut@rambler.ru

**For correspondence:** Aleksandr G. Butyrskii, MD, PhD, docent of the department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Care, Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

### Information about authors:

Golomidov A. N., <https://orcid.org/0000-0002-4067-7548>

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Osmanov M. I., <https://orcid.org/0000-0002-4882-1511>

Ulyanov A. A., <https://orcid.org/0000-0001-5201-2298>

Akhmedkhanov M. A., <https://orcid.org/0000-0002-9766-1715>

### РЕЗЮМЕ

Современная эпидемиологическая обстановка дает новые вызовы врачам всех специальностей, включая хирургов. Осложнения коронавирусной инфекции и течение постковидного синдрома имеет многообразные маски, одна из которых – тромботические осложнения, вызванные цитокиновой бурей при этой сложной инфекции. Статья посвящена клиническим наблюдениям пока не описанного в литературе явления после перенесенной коронавирусной инфекции – тромбозу селезеночных сосудов с нагноением селезенки и перитонитом. Проведены клинические и морфологические исследования. Статья рекомендуется для хирургов, занимающихся неотложной хирургией.

**Ключевые слова:** тромбозы, некроз органов брюшной полости, осложнения, новая коронавирусная инфекция

### INTRA-ABDOMINAL THROMBOTIC COMPLICATIONS OF POST-COVID SYNDROME

Golomidov A. N.<sup>1</sup>, Butyrskii A. G.<sup>2</sup>, Osmanov M. I.<sup>1</sup>, Ulyanov A. A.<sup>1</sup>, Akhmedkhanov M. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Municipal emergency hospital No.6, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The current epidemiological situation presents new challenges for physicians of all specialties, including surgeons. Complications of coronavirus infection and the course of post-covid syndrome have a variety of masks, one of which is thrombotic complications caused by a cytokine storm in this difficult infection. The article is devoted to clinical cases of a phenomenon not yet described in the literature after endured coronavirus infection - thrombosis of the spleen vessels with suppuration of the spleen and peritonitis. Clinical and morphological studies have been carried out. The article is recommended for emergency surgeons.

**Key words:** thrombosis, necrosis of abdominal organs, complication, novel coronavirus infection

Новая коронавирусная инфекция (КВИ) является актуальной проблемой для медиков всех специальностей, в том числе и для хирургов. В основе патогенеза заболевания лежит гиперкоагуляция и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что нередко приводит к ДВС-синдрому, полиорганной недостаточности и летальному исходу [1]. КВИ непосредственно влияет на свертывающую систему крови и приводит к развитию внутрисосудистого тромбоза [2].

Активация тромбообразования и тромботические/тромбоэмболические события (ТЭС), их вы-

раженность сопряжена с тяжестью течения КВИ и ее прогнозом. Многое в профилактике и лечении ТЭО при КВИ остается невыясненным. Выбор способа лечения конкретного больного остается приоритетом лечащего врача, в настоящее время действующего с учетом рекомендаций экспертного сообщества и накопленного собственного опыта [3].

Тромбообразование имеет место как в венозном, так и в артериальном русле. При КВИ имеет место рост тромботических осложнений, летальность пациентов при этих осложнениях также растет. Тактика ведения пациентов при возникно-

2021, том 24, № 3

влении тромбоэмболических событий нуждается в коррекции, индивидуальном подборе антикоагулянтной терапии [4].

Ученые всех стран констатируют рост ТЭО, локализующихся не только в легких и нижних конечностях (наиболее частая локализация в хирургической практике). Например, ученые из Оксфордского университета показали, что риск возникновения тромбоза синусов твердой мозговой оболочки (ТСТМО) и церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) при КВИ выше, чем при вакцинации. Среди больных с КВИ ЦВТ было выявлено у 39 пациентов на 1 млн. человек. У вакцинированных ЦВТ диагностировали у 4-5 пациентов на 1 млн. человек. Также оказалось, что риск развития ТСТМО у пациентов с КВИ в 95 раз выше, чем в общей популяции [5].

В доступной нам литературе мы не нашли описания множества случаев ТЭО, которые привели бы к катастрофе в брюшной полости, за исключением единичных, которые мы обсудим позже [6; 7; 8].

Цель работы: проанализировать клинику и исходы заболевания, связанного с постковидным синдромом

Проанализированы 2 истории болезни с описанием тромбоза в селезеночных сосудах, которые осложнились абсцедированием и перитонитом. Микропрепараты окрашены гематоксилином и эозином. Микрофото сделаны на цитоморфометрическом комплексе Olympus CX33, увеличение 40-100.

Клинический случай №1.

Больной С., 52 лет, поступает в неотложную хирургическую клинику с явлениями перитонита с подозрением на перфорацию полого органа. Перенес верифицированную КВИ 4 недели назад. При предоперационном обследовании на КТ была заподозрена патология селезенки (рис.1). После часовой предоперационной подготовки больному выполняется лапаротомия. При ревизии обнаруживается распространенный гнойно-фибринозный перитонит, источником которого является вскрывшийся в брюшную полость левосторонний поддиафрагмальный абсцесс. В левом подреберье обнаружена омертвевшая селезенка с элементами распада (рис.2). Сосудистая ножка селезенки не была идентифицирована из-за выраженного воспалительного процесса. Селезенка была подкапсульно фрагментирована и удалена без перевязки сосудистой ножки (рис. 2), кровотечение минимальное из мелких сосудов связок селезенки. Окончательный гемостаз проведен методом тампонирования. Результат посева: *Enterococcus faecalis*, концентрация КОЕ  $10^5$ /г.

Послеоперационный период протекал тяжело, по требованию была проведена гемотрансфузия,

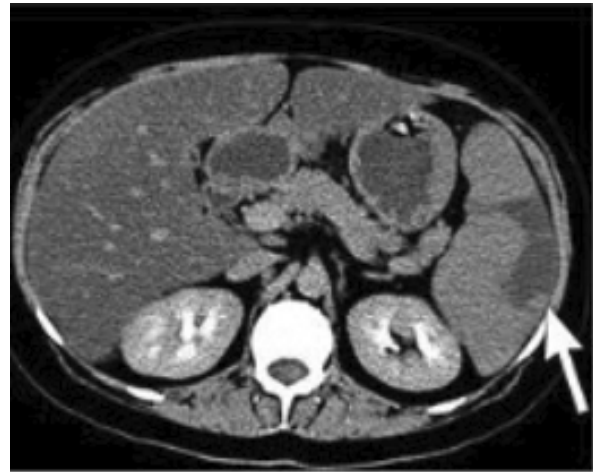


Рис.1. Спленомегалия на КТ, имеются признаки тромбоза сосудов в пульпе селезенки.



Рис. 2. Некроз селезенки. Пульпа местами десерозирована в результате субсерозного выделения органа.

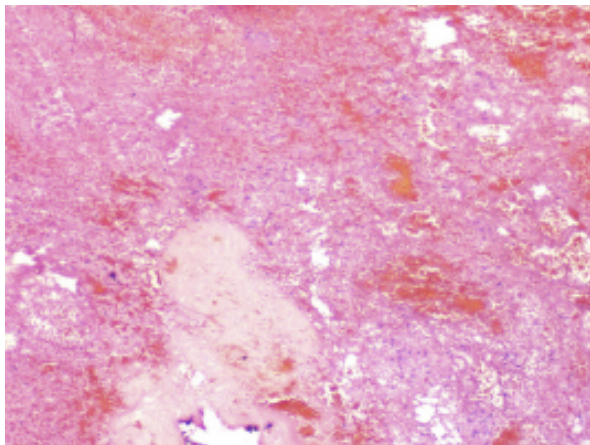
проводилась терапия дексаметазоном 8 мг внутривенно ежедневно. Слева был обнаружен реактивный гидроторакс, не потребовавший пункции. По данным КТ на 5-е сутки после операции – правосторонняя пневмония в стадии разгара-разрешения.

На 9-е сутки – санация брюшной полости по требованию из косого левостороннего доступа с установкой марлево-перчаточного тампона. В дальнейшем неоднократные санации брюшной полости.

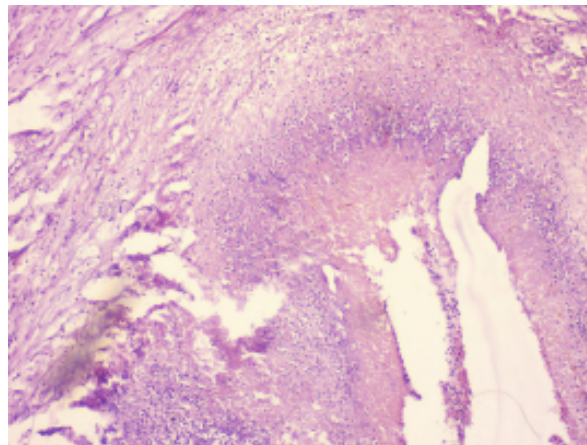
Выписан из отделения через 41 день после первичной операции.

Клинический случай №2.

Больной П., 46 лет, поступил в отделение неотложной хирургии с диагнозом перитонит неуточненный (K65.9). Перенес верифицированную КВИ 5 недель назад. Во время предоперационного обследования на КТ был обнаружен абсцесс селезенки на фоне инфаркта. На УЗИ: селезенка 155x86 мм, контур ровный, структура



**Рис. 3.** Бесструктурные тромботические массы в просвете сосудов селезенки с перифокальными кровоизлияниями. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 100.



**Рис. 4.** Тромботические массы в просвете селезеночной артерии. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 100.

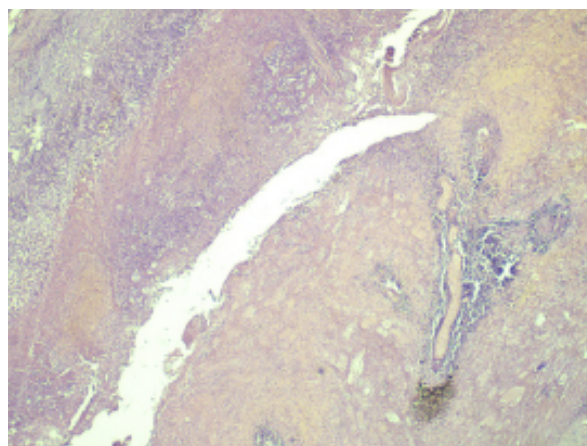
неоднородная, в верхнем полюсе гипоехогенное образование с нечеткими неровными контурами 60x35 мм с гиперэхогенными включениями (газ?), между селезенкой и диафрагмой гипоехогенная зона 62x23 мм (жидкость), распространяющаяся по левому боковому каналу; заключение: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, абсцесс селезенки. После трехчасовой предоперационной подготовки больному выполнена лапаротомия, в левом поддиафрагмальном пространстве и левом боковом канале до 200 мл гноя. Селезенка отечна, капсула ее напряжена, верхний полюс каменной плотности, фиксирован к диафрагме, имеется свищ с выделением гноя. Селезеночная ножка уплотнена, инфильтрирована, в просвете сосудов имеются тромбы (микроскопически подтверждено, рис. 5, 6).

Выполнена спленэктомия, лаваж и дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результаты микробиологического исследования: рост микроорганизмов не обнаружен, что, вероятно, говорит о наличии анаэробов. Больной выписан на 12-е сутки.

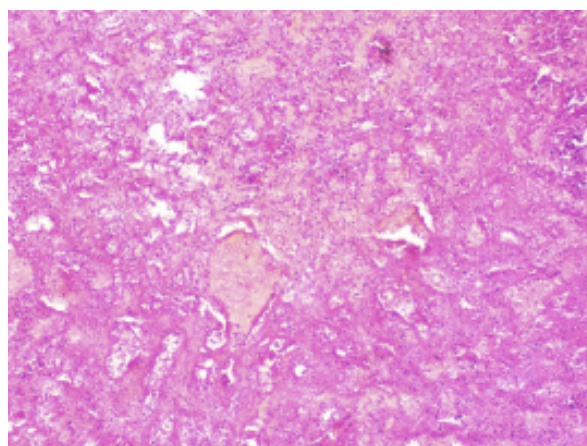
Таким образом, мы дважды столкнулись у больных с тромбозом селезеночных сосудов после перенесенной КВИ с абсцедированием и перитонитом, что потребовало неотложного оперативного вмешательства.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятность развития ТЭС возрастает при диагнозе COVID-19. К такому выводу пришли исследователи из Нью-Йорка. Они указывают, что, хотя «COVID-19 обычно проявляется респираторными симптомами, часть пациентов может не иметь клинических признаков. При этом у бессимптомных пациентов может развиваться по-



**Рис. 5.** Инфаркт пульпы селезенки на фоне выраженных гемодинамических расстройств, справа – тромбированный сосуд. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 40.



**Рис. 6.** Зона инфаркта селезенки, в центре – тромбированные сосуды среднего калибра. Окраска гематоксилин-эозин, ув. 100.

2021, том 24, № 3

лиорганная дисфункция (синдром полиорганной недостаточности, СПОН).

Основной причиной СПОН, как уже указывалось, служит гиперкоагуляция. В некоторых случаях описаны ТГВ и ТЭЛА». В рамках проведенного исследования описаны артериальные и венозные тромбоэмболические события в брюшной полости, в тазу и в нижних конечностях у пациентов с КВИ (частота выявления — 11 %). У большей части из них выявлялись средние и большие артериальные тромбы (рис. 7, 8). Авторы считают, что такие находки могут быть причиной для подозрения на КВИ у пациентов с признаками спонтанных ТЭС на основании КТ-, УЗ- или МРТ-исследования в период пандемии.

М. А. Абдулаев и соавторы указывают, что в структуре экстренной абдоминальной патологии в период пандемии КВИ частота мезентериального тромбоза выросла до 8,7% [6], хотя в допандемический период составляла 1-2% от всех пациентов с хирургической патологией и 0,1-0,2% от госпитализированных в многопрофильные лечебные учреждения [9; 10].

Тромбоз и эмболия мезентериальных сосудов развивается преимущественно в пожилом возрасте. ТЭС мезентериальных вен в реальной практике встречается гораздо реже артериального и возникает при портальной гипертензии, пилефлебите, сепсисе, травмах, сдавлении сосудов опухолями. За время пандемии количество случаев венозного тромбоза мезентериальных вен выросло в несколько раз по сравнению с предыдущими годами [7].

Авторы рекомендуют при первых клинических симптомах ТЭС в брюшной полости проводить МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием в артериальную и венозную стадию. Особое внимание рекомендуется уделять профилактике ТЭС, согласно актуальным рекомендациям [11].

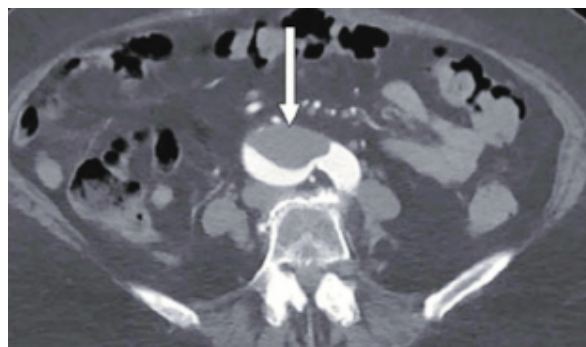
Мы совершенно согласны с мнением В.Я. Хрыщановича, который считает, что «в период пандемии и некой неопределенности может оказаться полезной любая информация, почерпнутая из реальной врачебной практики, наблюдационных и ретроспективных исследований» [12].

**Заключение.** Следует помнить о возможности ТЭС в брюшной полости при наличии КВИ в анамнезе и наличии клиники острого живота и назначать адекватный объем исследований для своевременной диагностики этих грозных осложнений.

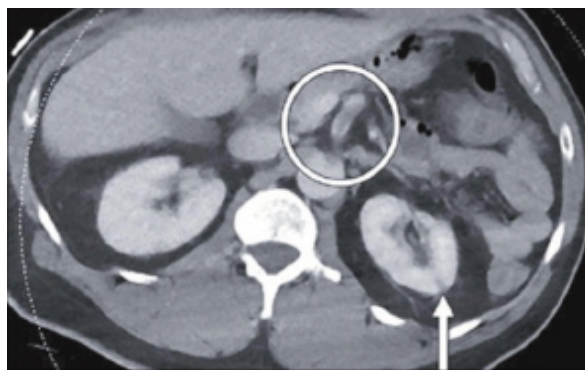
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

**Благодарность.**



**Рис. 7.** КТ-снимок женщины 76 лет, поступившей в отделение неотложной помощи с болью в верхней части спины: наблюдается неокклюзионный острый тромбоз аорты (стрелка), тромбы общих подвздошных артерий с двух сторон и левой внутренней подвздошной артерии, признаки атеросклероза. Позже у пациентки была выявлена КВИ.



**Рис. 8.** КТ-снимок мужчины 46 лет с диагнозом КВИ: наблюдаются небольшой инфаркт левой почки (стрелка) и неокклюзионный тромбоз аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии (кружок), полный тромбоз общей печеночной артерии, инфаркты селезенки и почек. При проведении КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием были обнаружены долевая и сегментарная ТЭЛА, вероятный инфаркт левой нижней доли легкого на фоне множественных двусторонних сливных помутнений по типу «матового стекла», типичных для КВИ [8].

Коллектив авторов выражает благодарность доктору медицинских наук Кривенцову М.А. за помощь в подготовке статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Комарова Е. А., Липатов К. В., Горбачёва И. В., Стяжкина О. В., Шевчук А. С. Геморрагические осложнения у пациентов с COVID-19. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского, 2021;1:22-23. Доступно на [http://book.surgeons.ru/components/com\\_shopping/files/demo\\_](http://book.surgeons.ru/components/com_shopping/files/demo_)

products/Thesis\_2020\_part3.pdf (дата обращения 04.09.2021)

2. Маликов М. Х. COVID-19 и его осложнение в сосудистой хирургии. Доступно на <https://tajmedun.tj/ru/novosti/nauka-i-innovatsiya/covid-19-i-ego-oslozhenie-v-sosudistoy-khirurgii4583653456/> (дата обращения 04.09.2021)

3. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):310-318. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

4. Меджидов Р. Т., Джанаев М. З. Артериальные тромбозы при covid-19: диагностика и хирургическая тактика. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого, 2021;1:33-34. Доступно по [https://congress.surgeons.ru/tezis/tezis\\_roh21.php?action=viewform&id=77](https://congress.surgeons.ru/tezis/tezis_roh21.php?action=viewform&id=77) (дата обращения 04.09.2021)

5. Risk of rare blood clotting higher for COVID-19 than for vaccines. Доступно на <https://www.ox.ac.uk/news/2021-04-15-risk-rare-blood-clotting-higher-covid-19-vaccines> (дата обращения 03.09.2021)

6. Абдулаев М. А., Султанова Р. С., Меджидов Р. Т., Алиев А. К., Магомедов М. М., Курбанов М. М. Наш опыт лечения ургентной абдоминальной патологии в условиях ковидного госпиталя. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого, 2021;1:43-44. Доступно на [http://book.surgeons.ru/components/com\\_jshopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (дата обращения 01.10.2021)

7. Парфенов Е. И., Сучалкин Е. Б., Парфенова О. В. Анализ случаев венозного мезентериального тромбоза у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневого, 2021;1:134. Доступно на [http://book.surgeons.ru/components/com\\_jshopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_jshopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (дата обращения 30.09.2021)

8. Yee K. M. COVID-19 patients more likely to have thromboembolism. Доступно на <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=log&URL=https%3a%2f%2fwww.auntminnie.com%2findex.aspx%3fsec%3dsup%26sub%3dcto%26pag%3ddis%26ItemID%3d130314> (дата обращения 30.09.2021)

9. Шугаев А. И., Вовк А. В., Бабкин В. Я. Острые нарушения мезентериального кровообращения – актуальная проблема в неотложной хирургии органов брюшной полости. Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. 2005;4(20):112.

10. Гринберг А. А. Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей). М: Триада-Х, 2000.

11. Стяжкина С. Н., Климентов М. Н., Спиридонова А. К., Ирбитова А. С. Мезентериальный тромбоз при COVID-19 (клиническое наблюдение) StudNet. 2021;1. Доступно на <https://cyberleninka.ru/article/n/mezenterialnyy-tromboz-pri-covid-19-klinicheskoe-nablyudenie> (дата обращения 04.10.2021)

12. Хрыщанович В. Я. Принципы ведения пациентов с венозной тромбоэмболией в период пандемии COVID-19. Новости хирургии. 2020;28(3):329-338. doi:10.18484/2305-0047.2020.3.329

#### REFERENCES

1. Komarova Ye. A., Lipatov K. V., Gorbachyova I. V., Styazhkina O. V., Shevchuk A. S. Hemorrhagic complications in COVID-19 patients. Almanac of A. V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2021;1:22-23. (In Russ.) Available at [http://book.surgeons.ru/components/com\\_shopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_shopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (accessed 04.09.2021)

2. Malikov M. H. COVID-19 and its complications in vascular surgery. (In Russ.) Available at <https://tajmedun.tj/ru/novosti/nauka-i-innovatsiya/covid-19-i-ego-oslozhenie-v-sosudistoy-khirurgii4583653456/> (accessed 04.09.2021)

3. Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):310-318. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

4. Medzhidov R. T., Dzhanayev M. Z. Arterial thrombosis in covid-19: diagnostics and surgical tactics. Almanac of A. V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2021;1:22-23. (In Russ.) Available at [http://book.surgeons.ru/components/com\\_shopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_shopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (accessed 04.09.2021)

5. Risk of rare blood clotting higher for COVID-19 than for vaccines. Доступно на <https://www.ox.ac.uk/news/2021-04-15-risk-rare-blood-clotting-higher-covid-19-vaccines> (accessed 04.09.2021)

6. Abdulaev M. A., Sultanova R. S., Medzhidov R. T., Aliev A. K., Magomedov M. M., Kurbanov M. M. Our experience of urgent abdominal pathology treatment in conditions of covid hospital. Almanac of A. V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2021;1:43-44. (In Russ.) Available at [http://book.surgeons.ru/components/com\\_shopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_shopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (accessed 01.10.2021)

7. Parfyonov Ye. I., Suchalkin Ye. B., Parfyonova O. V. Analysis of venous mesenteric venous clotting in patients with novel coronavirus infection COVID-19. Almanac of A. V. Vishnevsky

Institute of Surgery. 2021;1:134. (In Russ.) Available at [http://book.surgeons.ru/components/com\\_shopping/files/demo\\_products/Thesis\\_2020\\_part3.pdf](http://book.surgeons.ru/components/com_shopping/files/demo_products/Thesis_2020_part3.pdf) (accessed 30.09.2021)

8. Yee K. M. COVID-19 patients more likely to have thromboembolism. Available at <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=log&URL=https%3a%2f%2fwww.auntminnie.com%2findex.aspx%3fsec%3dsup%26sub%3dcto%26pag%3ddis%26ItemID%3d130314> (accessed 30.09.2021)

9. Shugaev A. I., Vovk A. V., Babkin V. Ya. Acute disorders of mesenteric circulation – actual issue in emergency surgery of abdominal cavity. Out-patient surgery. Stationary replacement technologies. 2005;4(20):112. (In Russ.)

10. Grinberg A. A. Emergency abdominal surgery (manual for doctors). M: Triada-X, 2000. (In Russ.)

11. Styazhkina S. N., Klimentov M. N., Spiridonova A. K., Irbitova A. S. Mesenterial thrombosis in COVID-19 (clinical observation). StudNet. 2021;1. (In Russ.) Available at <https://cyberleninka.ru/article/n/mezenterialnyy-tromboz-pri-covid-19-klinicheskoe-nablyudenie> (accessed 04.10.2021)

12. Khryshchanovich V. Ya. Management principles of patients with venous thromboembolism during the COVID-19 pandemic. *Novosti khirurgii*. 2020;28(3):329-338. (In Russ.) doi:10.18484/2305-0047.2020.3.329

## ПОСТКОВИДНЫЙ ЛЕГОЧНОЙ ФИБРОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Килесса В. В.<sup>1</sup>, Гришин М. Н.<sup>2</sup>, Черноротов В. А.<sup>3</sup>, Жукова Н. В.<sup>1</sup>, Шкадова М. Г.<sup>1</sup>, Гришин М. М.<sup>2</sup>,  
Корчагина Е. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), <sup>2</sup>кафедра фтизиатрии и пульмонологии, <sup>3</sup>кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт «Медицинская академия имени Георгиевского С. И.» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени Вернадского В.И.», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия

**Для корреспонденции:** Жукова Наталья Валериевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Институт «Медицинская академия имени Георгиевского С. И.» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского им. В.И.Вернадского», e-mail: natalizhukova3@rambler.ru

**For correspondence:** Zhukova Natalya Valerievna, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology, General Practice (Family Medicine)? Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: natalizhukova3@rambler.ru

### Information about authors:

Kilessa V. V., <http://orcid.org/0000-0001-8437-2861>

Grishin M. N., <http://orcid.org/0000-0002-0257-1857>

Chernorotov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3111-9747>

Zhukova N. V., <http://orcid.org/0000-0003-3994-5784>

Shkadova M. G., <http://orcid.org/0000-0002-2723-5315>

Grishin M. M., <http://orcid.org/0000-0003-1195-1891>

Korchagina E.O., <http://orcid.org/0000-0003-0737-2571>

### РЕЗЮМЕ

Пациентам, ранее не болевших хроническим обструктивным заболеванием легких, но перенесших Covid-19 поражение легких, спустя 30 суток после клинического выздоровления, необходимо выполнить спирографию, с оценкой функции внешнего дыхания для констатации факта ХОБЛ и принятия решения о назначении лечения, согласно рекомендациям GOLD. Комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление функции дыхания у пациентов, перенесших коронавирусное поражение легких, позволяет замедлить прогрессию хронической дыхательной недостаточности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность пациента и его интеграцию в общество.

**Ключевые слова:** Covid-19 поражение легких, легочной фиброз, сотовое легкое, тракционные бронхоэктазы, ХОБЛ, реабилитация

## POSTCOVID PULMONARY FIBROSIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kilessa V. V., Grishin M. N., Chernorotov V. A., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Grishin M. M., Korchagina E. O.  
Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### Summary

Patients who have not previously suffered from chronic obstructive pulmonary disease, but who have had Covid-19 lung damage, 30 days after clinical recovery, should undergo spirometry, with an assessment of the respiratory function to ascertain the fact of COPD and make a decision on the appointment of treatment, according to the GOLD recommendation. The complex of rehabilitation measures aimed at the complete or partial restoration of respiratory function in patients who have undergone coronavirus lung damage can slow the progression of chronic respiratory failure, improve the quality of life and preserve the patient's working capacity and his integration into society.

**Key words:** Covid-19 lung damage, pulmonary fibrosis, cellular lung, traction bronchiectasis, COPD, rehabilitation.

Пандемия вирусного инфекционного заболевания Covid-19 бросила вызов системе здравоохранения в целом и пульмонологии в частности. Перед пульмонологической наукой были поставлены следующие задачи:

1. лечение в остром периоде заболевания;
2. реабилитация во время и после острого периода;

3. динамическое наблюдение за пациентами в отдаленные сроки.

В качестве медикаментозной терапии Covid-пневмонии используются противовирусные, антикоагулянты, противовоспалительные, муколитические, бронхолитические препараты, а также, антибактериальные средства, препараты крови, ингибиторы рецепторов ИЛ-6 [1].



В методических рекомендациях Министерства здравоохранения России «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [2] приведена подробная информация о медицинской реабилитации пациентов. Согласно данным рекомендациям реабилитацию пациентов с коронавирусной пневмонией необходимо начинать в условиях отделений интенсивной терапии, а после стабилизации состояния пациента и окончания терапии в стационаре, продолжать в домашних условиях.

В зависимости от тяжести течения пневмонии и наличия осложнений зависят дальнейший объем и кратность диспансерного наблюдения. Рекомендуется дистанционное консультирование через четыре недели после выписки из медицинской организации тем пациентам, которым в течение продолжительного времени проводилась неинвазивная и/или искусственная вентиляция легких, и у которых при выписке были в наличии признаки значительных функциональных и органических нарушений. У пациентов данной группы проводят оценку общего состояния, выявление депрессии, симптомов, подозрительных на тромбоэмболию или других синдромов и заболеваний, требующих внимания. Через восемь недель после выписки пациентам рекомендуют посещение врача и проведение инструментальных исследований по показаниям.

К таким исследованиям относятся рентгенография органов грудной клетки, спирография, измерение насыщения крови кислородом или определение сатурации как в состоянии покоя, так и при соответствующей нагрузке. Например, проводят тестирование до и после 6-минутной ходьбы с определением сатурации дважды. Назначают эхокардиографию (ЭхоКГ), также рекомендуют исследования, такие как диффузионный тест, газы артериальной крови.

Врач на основании полученных данных осмотра и обследования пациента определяет последующую тактику диспансерного наблюдения.

В соответствии с приказом Минздрава России от 29.03.2019г. №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [3] с определением сатурации и проведением рентгенографии легких наблюдаются пациенты с перенесенной пневмонией легкой или средней тяжести, которые не нуждались в лечении в ОРИТ, в том числе пациенты, которые проходили лечение амбулаторно.

У пациентов с сохранением изменений на рентгенограмме или КТ легких при выписке из стационара рекомендуют визуализирующие исследования – рентгенография органов грудной клетки, КТ легких через восемь недель после последнего КТ и/или рентгенографии. Диспан-

серное наблюдение таких пациентов должно включать оценку психосоциальных факторов риска, определение симптомов депрессии и тревожности с использованием валидизированных опросников, например, Шкалы Гамильтона для оценки депрессии [4]. Выявленные отклонения подлежат коррекции с привлечением таких специалистов, как психолог, психиатр, социальный работник. Пациенты данной группы должны быть проинформированы о том, что при прогрессировании или развитии новых респираторных симптомов ранее даты планового осмотра, им необходимо обратиться за медицинской помощью.

Если в настоящее время есть существенные положительные результаты в ведении больных в остром периоде болезни, в целом разработана тактика реабилитационных мероприятий после купирования острой фазы болезни (назначение ингаляционного  $\beta_2$ -агониста и М-холиноблокатора), то остается открытым вопрос – необходимо ли дальнейшее диспансерное наблюдение, а если необходимо, то в чем состоит его смысл?

Известно, что поражение легких при Covid-19 в подавляющем большинстве случаев носит поистине катастрофический характер.

Так, по данным Самсоновой М. В. и соавт. [5], при патологоанатомических исследованиях выявлены следующие изменения. Макроскопически наблюдается уплотнение одного или обоих легких, увеличение их массы. При гистологическом исследовании наблюдаются десквамация бронхиального и бронхиолоальвеолярного эпителия, внутриальвеолярный отек, с наличием гиалиновых мембран в части альвеол, а в просвете альвеол – скопление макрофагов и моноцитов с наличием гигантских многоядерных уродливых клеток альвеолярного эпителия. Выявлена инфильтрация межальвеолярных перегородок CD4+ Т-лимфоцитами, пролиферация альвеолоцитов II типа (которые, как известно, являются предшественниками альвеолоцитов I типа), расширение капилляров межальвеолярных перегородок с лимфоидно-моноцитарной инфильтрацией стенок. В просветах капилляров, артериолах и венах присутствуют фибриновые (гиалиновые) тромбы, в сочетании с очаговыми внутриальвеолярными кровоизлияниями, отмечены участки организующей пневмонии, интерстициального фиброза. В ветвях легочной артерии, легочных венах – сладжи эритроцитов, фибриновые или организующие тромбы. В капиллярах межальвеолярных перегородок – во всех случаях наблюдений описаны мегакарициты. Таким образом, как свидетельствует описание патологоанатомической картины поражения легких, в целом наблюдается диффузное альвеолярное повреждение, тромбгеморрагические изменения, организующая пневмония и на-

чинающийся фиброз легких, в т.ч. возникающий в результате тромбгеморрагических изменений. В случаях благоприятного исхода, конечной точкой является легочной фиброз в разной степени выраженности.

Возникнет ли впервые хроническая обструктивная болезнь легких после перенесенного Covid поражения легких?

Для ответа на этот вопрос, прежде всего, следует обратиться к морфологической характеристике ХОБЛ, согласно которой ХОБЛ – это поражение бронхиол, мелких бронхов, деструкция паренхимы легких – эмфизема легких. Причем степень преобладания того или другого компонента болезни отлична у различных больных.

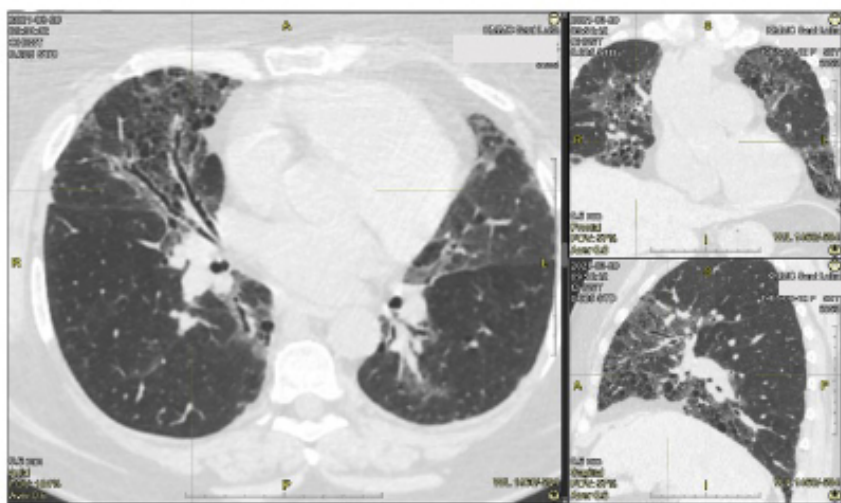
В то же время, очевидным является тот факт, что эмфизема легких – следствие длительной бронхообструкции. В периферических воздухоносных путях, бронхиолах, с внутренним диаметром менее 2 мм происходит прогрессирующая гиперплазия бокаловидных клеток (клетки Гоблета) и увеличение их суммарного объема до 27 раз (в норме в бронхиолах данных клеток нет), пролиферация гладких мышц, инфильтрация стенок полиморфно-ядерными лейкоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами,  $\beta$ -клетками [6]. Следует обратить внимание на то, что данные изменения

описаны post mortem, следовательно, к этим изменениям привели годы болезни. В морфологической характеристике ХОБЛ ключевыми словами являются бронхиолит, дистальный бронхит, эмфизема легких.

Хронический бронхиолит является, как правило, следствием острого бронхиолита, продолжительность которого исчисляется от 24 часов до 5 недель.

Бронхиолит классифицируется следующим образом: псевдомембранозный (вирусный), эозинофильный (астматический), гранулематозный (саркоидоз, туберкулез), хронический респираторный, у начавших курить в возрасте 7-9 лет, диффузный панбронхиолит, фолликулярный, с развитием в стенке бронхиолы лимфоидных элементов [7].

Следовательно, массивное поражение легких при Covid-инфекции, с находящимися в них кровеносными и лимфатическими сосудами и воздухоносными путями, с десквамацией бронхиолоальвеолярного эпителия, что указывает на развитие острого бронхиолита, наряду с развитием фиброза, о чем свидетельствуют тракционные бронхоэктазы, «сотовое» легкое (рис.1), неизменно будет приводить к деформации бронхиального дерева, хроническому бронхиолиту, следовательно к ХОБЛ.



**Рис.1. Компьютерная томография высокого разрешения. Тракционные бронхоэктазы в правом легком, «сотовое» лёгкое (из архива проф.Черноротова В.А.)**

Развитие же эмфиземы легких, это вопрос времени. В определении хронической обструктивной болезни легких, представленной Global Organization Lung Disease (GOLD) в 2020 г. [8], сказано: «ХОБЛ является распространенным, предотвратимым и поддающимся лечению заболеванием, которое характеризуется постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, которое обусловлено воспа-

лением дыхательных путей и/или альвеолярными нарушениями».

Согласно рекомендациям глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и Covid-19 [9], представлены следующие положения: больные ХОБЛ имеют наивысший риск неблагоприятного течения Covid-19; не следует ограничивать или отменять ранее назначенные глюкокортикостероиды, которые в свою очередь

используются на фоне применения длительно действующего  $\beta$ -агониста и М-холиноблокатора. Не следует выполнять оценку функции внешнего дыхания во время Covid-19 или ОРВИ и не должны пациенты подвергаться обследованию, как минимум 30 дней после полного клинического выздоровления.

Можно ли утверждать, что пациенты, перенесшие Covid-19, но ранее не страдавшие ХОБЛ,

заболели ХОБЛ? С позиции морфологической картины – ответ утвердительный. Для клинико-функциональной оценки ситуации необходимо, чтобы перенесшие Covid-19, спустя 30 суток после клинического выздоровления выполнили спирографию (рис.2), которая позволит не только констатировать факт ХОБЛ, но и выбрать метод лечения ХОБЛ, согласно рекомендации GOLD [8, 10].



Рис.2. Спирография больной К. 1951 г.р., выполненная спустя 4 месяца после перенесенной вирусной пневмонии (подтвержденной Covid-19). ВН 1 ст по смешанному типу.

Таким образом, комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление функции дыхания у пациентов, перенесших коронавирусное поражение легких, позволяет замедлить прогрессию хронической дыхательной недостаточности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность пациента и его интеграцию в общество.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. От 08.02.2021. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
2. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. От 31.07.2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
3. Министерство здравоохранения российской федерации. Приказ от 29 марта 2019 г. N 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»
4. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
5. Самсонова М. В., Михалева Л. М., Заиратьянц О. В., Варясин В. В., Быканова А. В.,

Мишнев О. Д., Березовский Ю. С., Тишкевич О. А., Гомзикова Е. А., Черняев А. Л., Хованская Т. Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. *Архив патологии.* 2020;82(4):32-40. doi:10.17116/patol20208204132.

6. Малыхин Ф. Т., Косторная И. В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Арх. патологии.* 2016;78(1):42-50.

7. Патологическая анатомия Национальное руководство. Москва. ГЭОТАР Медиа; 2014.

8. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

9. Ульченко И. Г., Костюкова Е. А., Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Жукова Н. В., Килесса В. В., Шкадова М. Г. Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких GOLD 2020 и Covid-19. *Крымский Терапевтический журнал.* 2020;(3):63-72.

10. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы. *Пульмонология.* 2020; 30 (5):599-608.

#### REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10. From 08.02.2021. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

2. Temporary guidelines. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 2. From 31.07.2020. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. Order of March 29, 2019 N 173n «On approval of the procedure for conducting dispensary observation of adults».
4. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62. (In Russ.).
5. Samsonova M. V., Mikhaleva L.M., Zayratyants O. V., Varyasin V. V., Bykanova A. V., Mishnev O. D., Berezovsky Yu. S., Tishkevich O. A., Gomzikova E. A., Chernyaev A. L., Khovanskaya T. N. Lung pathology in COVID-19 in Moscow. *Archive of pathology*. 2020;82(4):32-40. doi: 10.17116/patol20208204132. (In Russ.).
6. Malykhin FT, Kostornaya IV Morphological changes in the respiratory system in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. pathology*. 2016;78(1):42-50. (In Russ.).
7. Pathological anatomy National guidelines. Moscow. TEOTAR Media; 2014. (In Russ.).
8. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
9. Ulchenko I. G., Kostyukova E. A., Kryuchkova O. N., Itskova E. A., Zhukova N. V., Kilessa V. V., Shkadova M. G. Recommendations of the global initiative on chronic obstructive disease lungs GOLD 2020 and Covid-19. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;(3):63-72. (In Russ.).
11. Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Gumenyuk S.A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: topical issues. *Pulmonology*. 2020; 30 (5):599-608.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ – ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Крюгер Е. А., Бобрышева А. В., Рымаренко Н. В.**

*Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Крюгер Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

**For correspondence:** Elena A. Kruger, PhD, assistant professor of Pediatrics with the course of children's infectious diseases, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

### Information about authors:

**Kruger E. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-0378-1514>

**Bobrysheva A. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-7056-8270>

**Rymarenko N. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-6288-7300>

### РЕЗЮМЕ

Средиземноморская пятнистая лихорадка - это острое лихорадочное заболевание, вызываемое *Rickettsia conorii* и передающееся человеку коричневым собачьим клещом *Rhipicephalus sanguineus*. Является эндемическим заболеванием в бассейне Средиземного моря. С 2014 года в Республике Крым отмечается тенденция к увеличению регистрации выявления случаев данной инфекции. Увеличение роста заболеваемости средиземноморской лихорадкой связано, прежде всего, с увеличением численности бродячих и дворовых собак, а значит и их клещевленностью *Rh. sanguineus*. Пик инфицирования средиземноморской лихорадкой приходится на июль–август с сохранением заболеваемости с мая по сентябрь месяц. Именно на этот период приходится максимальная активность *Rh. sanguineus*. Клиническая картина средиземноморской лихорадки основывается на так называемой «триаде» клинических симптомов, а именно наличия первичного аффекта, появления сыпи по всему телу с захватом ладоней, подошв и развития регионарного лимфаденита. Что касается детского возраста, то клиника средиземноморской лихорадки имеет острое начало с преимущественно доброкачественным течением. В статье приведены два клинических случая течения средиземноморской пятнистой лихорадки у детей 12 и 13 лет. У данных больных имелся факт укуса клеща, наличие тесного контакта с дворовыми и домашними животными (собаки). Заболевание имело острое начало с появления лихорадки фебрильного характера, появления первичного аффекта на кожи в месте укуса, развития местного лимфаденита, появления пятнисто-папулезной сыпи, наличия артралгии и миалгии. Тяжесть состояния обусловлена выраженностью интоксикационного синдрома. Назначение доксицилина положительно влияло на ход заболевания. У всех детей имелось благоприятное течение заболевания с полным выздоровлением. В статье приведена дифференциальная диагностика средиземноморской лихорадки и клещевого боррелиоза.

**Ключевые слова:** клещевые риккетсиозы, средиземноморская пятнистая лихорадка, клиническое течение, дети

## FEATURES OF THE CURRENT OF MEDITERRANEAN SPOTTED FEVER IN CHILDREN - A LOOK AT THE PROBLEM

**Kruger E. A., Bobrysheva A. V., Rymarenko N. V.**

*Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Mediterranean Spotted Fever is an acute febrile disease caused by *Rickettsia conorii* and transmitted to humans by the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. It is endemic in the Mediterranean basin. Since 2014, in the Republic of Crimea, there has been a trend towards an increase in the registration of cases of this infection. The increase in the incidence of Mediterranean fever is associated, first of all, with the increase in the number of stray and yard dogs, and, hence, their *Rh. sanguineus*. The peak of Mediterranean fever infection occurs in July – August, with the incidence remaining from May to September. It is during this period that the maximum activity of *Rh. sanguineus*. The clinical picture of Mediterranean fever is based on the so-called «triad» of clinical symptoms, namely the presence of primary affect, the appearance of a rash all over the body with the seizure of the palms, soles and the development of regional lymphadenitis. As for childhood, the Mediterranean fever clinic has an acute onset with a predominantly benign course. The article presents two clinical cases of the course of Mediterranean spotted fever in children 12 and 13 years old. These patients had the fact of a tick bite, the presence of close contact with yard and domestic animals (dogs). The disease had an acute onset with the appearance of febrile fever, the appearance of a primary affect on the skin at the site of the bite, the development of local lymphadenitis, the appearance of maculopapular rash, the presence of arthralgia and myalgia. The severity of the condition is due to the severity of the intoxication syndrome. Doxycycline administration had a positive effect on the course of the disease. All children had a favorable course of the disease with complete recovery. The article presents the differential diagnosis of Mediterranean fever and tick-borne borreliosis.

**Key words:** tick-borne rickettsioses, Mediterranean spotted fever, clinical course, children

Под средиземноморской пятнистой лихорадкой (синонимы: марсельский риккетсиоз, тунисский эндемический тиф, папулезная лихорадка, болезнь Кардуччи-Ольмера, тунисская сыпнотифозная лихорадка, инфекционная экзантема Средиземного моря, собачья болезнь) понимают клещевое зоонозное заболевание, вызываемое *Rickettsia conorii*. Передается человеку коричневым собачьим клещом *Rhipicephalus sanguineus* и является эндемическим заболеванием в бассейне Средиземного моря [1; 2].

Впервые данный риккетсиоз в начале 20 века был описан в литературе под названием «прыщевидная лихорадка» французскими врачами А. Конором и А. Брюшем в Тунисе. Также итальянским врачом Кардуччи были зарегистрированы в этот период времени несколько случаев марсельской лихорадки. Такими исследователями, как Д. Ольмером и Дж. Ольмером данная лихорадка изучалась в Марселе. Данный факт оставил свой след в названии этого инфекционного заболевания в виде «Марсельской лихорадки». Именно эти ученые сделали суждение, что данная инфекция передается посредством укусов собачьих клещей. Чуть позднее, в 1932 году, был окончательно идентифицирован возбудитель данной лихорадки. основоположниками в изучении особенностей клинического течения средиземноморской лихорадки в Республике Крым были Алымов А. Я. и Андреев М. Ф. с 30-х годов прошлого века [1; 3].

С 2014 года в Республике Крым отмечается тенденция к увеличению регистрации выявления случаев данной инфекции. Так, в 2015 году зафиксировано 16 случаев марсельской лихорадки: в Республике Крым - 9 случаев, городе Севастополь – соответственно 7. В последующие 2017 – 2019 годы общее количество зафиксированных случаев выросло до 61 (51/10 и 54/7 соответственно). Данные случаи регистрировались в основном в приморской зоне полуострова. Увеличение роста заболеваемости средиземноморской лихорадкой связано, прежде всего, с увеличением численности бродячих и дворовых собак, а значит и их заклещевленностью *Rh. sanguineus*. Пик инфицирования средиземноморской лихорадкой приходится на июль–август с сохранением заболеваемости с мая по сентябрь месяц. Именно на этот период приходится максимальная активность *Rh. sanguineus*. В Республике Крым среднемноголетний показатель заболеваемости данной инфекцией за 2014–2019 гг. составил 1,69 0/0000. При этом в 2014 году данный показатель составил 0,6 0/0000. В 2019 году среднемноголетний показатель повысился до максимального значения и составил 2,82 0/0000. Такое же увеличение среднемноголетнего показателя заболеваемости наблюдается в городе Севастополе с максималь-

ным уровнем в 2017–2018 годах до 2,37 0/0000. Таким образом, за периоды 2014-2019 года в Республике Крым отмечается склонность к повышению уровня заболеваемости средиземноморской лихорадкой на 30,2%. В форме №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» на территории Республики Крым данная инфекция регистрируется в графе «риккетсиозы» [4].

Код по МКБ -10: A77.1 – пятнистая лихорадка, вызываемая видом *R. conorii*.

Очаги инфекции фиксируются в приморских населенных пунктах, таких как городах Евпатория, Алушта, Ялта, Судак, Феодосия, Керчь и Севастополь, а также в Сакском, Черноморском, Симферопольском, Ленинском, Бахчисарайском и других районах [1; 4].

Клиническая картина средиземноморской лихорадки основывается на так называемой «триаде» клинических симптомов, а именно наличия первичного аффекта, появления сыпи по всему телу с захватом ладоней, подошв и развития регионарного лимфаденита [1].

Что касается детского возраста, то клиника средиземноморской лихорадки имеет острое начало с преимущественно доброкачественным течением. Тем не менее, спорадические тяжелые клинические проявления могут наблюдаться также как и у взрослых [5; 6].

Инкубационный период при средиземноморской лихорадке составляет 5-7 дней. Для нее характерно острое начало заболевания, чаще с лихорадки. В клинической картине преобладают среднетяжелые формы болезни. Тяжесть состояния обусловлена наличием ярко выраженного интоксикационного синдрома.

Наиболее часто встречаемый симптом при данном инфекционном заболевании является наличие экзантемы, которая встречается у 95,4% заболевших. При типичных формах лихорадки наблюдаются макуло-папулезные элементы сыпи с распространением на ладонь и подошвы. Экзантема обнаруживается на 5-7-й сутки заболевания преимущественно на лице, туловище, верхних и нижних конечностях, ладонях. При этом элементы сыпи безболезненны. Однако могут встречаться и другие виды экзантем, такие как петехиальная или пурпурная сыпь, папуло-везикулярная сыпь. У половины больных одновременно наблюдались появление экзантемы, лихорадка и наличия первичного аффекта [5].

Появление первичного аффекта («Tache noire») наблюдалось у 63,4 – 77,1% пациентов и чаще в виде одиночного поражения. Под первичным аффектом при средиземноморской лихорадке понимают черный струп, окруженный валиком гиперемии шириной 3-5 мм. При этом локализация

первичного аффекта может быть самая различная. В большинстве случаев, аффект отмечается на верхних и нижних конечностях. У остальных пациентов - на шее, лице, груди, в подмышечной и паховой областях, а также на ягодицах [1; 5; 6].

Увеличение лимфатических узлов наблюдается у половины больных - у  $54,2 \pm 4,86\%$ . В большинстве случаев региональный лимфаденит наблюдался рядом с первичным аффектом в виде поражения подчелюстных, шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Кожные покровы над лимфатическими узлами не изменены, отека, припухлости или болезненности вокруг них не отмечается [5; 6].

Помимо основных симптомов, характерных для средиземноморской лихорадки у детей могут встречаться и другая симптоматика. Так, например, встречаются гиперемия ротоглотки, склерит и конъюнктивит. У части больных описываются симптомы артралгии и / или миалгии с преимущественным поражением суставов (коленных и голеностопных суставах) и мышц нижних конечностей. Редко встречается менингоэнцефалит: изменения носят серозный характер с наличием в ликворе плеоцитоза ( $48$  клеток / мкл) с преобладанием полиморфно-ядерных клеток, умеренно повышенного белка и нормального уровня глюкозы [9]. В основе осложнений при средиземноморской лихорадке лежит результат инвазии риккетсий и их размножения в эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к широко распространенному васкулиту капилляров, артериол и мелких артерий. Со стороны сердечно-сосудистой системы чаще может наблюдаться приглушенность тонов сердца в  $46,3 \pm 4,8\%$  случаев. Так же у детей могут отмечаться диспептические расстройства в виде боли в животе, появления жидкого стула и рвоты. Гепатомегалия может наблюдаться у трети больных. У части пациентов может отмечаться непродолжительное увеличение аланинаминотрансферазы, уровень которого нормализуется в периоде реконвалесценции. Остальные показатели биохимического исследования крови не изменялись. У  $27,5\%$  больных может наблюдаться лейкоцитоз и тромбоцитопения – у  $11,1\%$  больных [5; 6; 7; 8].

Диагноз средиземноморской лихорадки устанавливается путем тщательного сбора эпидемиологического анамнеза, анамнеза болезни, объективного осмотра и обследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови - определение билирубина, АЛТ, АСТ, тимоловой пробы, С-реактивного белка, силовых кислот) и инструментальных методов исследования (электрокардиографии, рентгенографии). Подтверждение диагноза проводится путем серологического обследования - РСК со специфическим антиге-

ном, параллельно ставят реакцию и с другими риккетсиозными антигенами, РНГА, непрямая реакция иммунофлюоресценции, а также ПЦР диагностика - обнаружение ДНК *Rickettsia conorii* (группа клещевых пятнистых лихорадок) в биологическом материале [1; 5].

В основе лечения лежит проведение этиотропной антибактериальной терапии. Всем больным назначаются тетрациклины или хлорамфеникол [10]. Однако, применение тетрациклинов имеет возрастные ограничения – не назначаются детям младше 8 лет. При этом, необходимо отметить, что доксициклин рекомендуется для лечения пятнистой лихорадки Скалистых гор у детей любого возраста [11]. При более легком и доброкачественном клиническом течении средиземноморской лихорадки возможно применение макролидов [12; 13]. Было проведено несколько рандомизированных клинических испытаний для сравнения применения макролидов в лечении данной лихорадки. В ходе этого исследования получены данные, что применение кларитромицина является действенной альтернативой тетрациклинам или хлорамфениколу для детей в возрасте младше восьми лет [14; 15].

Приводим два клинических случая средиземноморской лихорадки у детей. Оба пациента девочки в возрасте 12 и 13 лет, которые поступили в июне 2021 года. Данные больные поступили по направлению с диагнозом «Укус клеща. Клещевой боррелиоз?» в ГБУЗ РК «ДИКБ» города Симферополя. На момент поступления в стационар больные предъявляли следующие жалобы: повышение температуры от  $38,5^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$ , снижение аппетита, головная боль, боль в мышцах, боль в суставах, наличие розеолезно-папулезной сыпи по всему телу, присутствие первичного аффекта, а также болезненность и увеличение лимфатических узлов.

Из анамнеза заболевания известно, что у обоих детей имелся факт укуса клеща. Клеща извлекли самостоятельно (выкручивающими движениями). Со слов родителей целостность клеща не была нарушена. Место укуса было обработано антисептиком. На 3-5 сутки от момента укуса клеща у девочек появились первые жалобы в виде слабости, головной боли и боли в мышцах, повышение температуры тела до  $40^{\circ}\text{C}$ , боль и гиперемии в месте укуса (в области правой руки и под левой грудью). Примерно на 7 день от момента укуса у одного ребенка появилась пятнисто-папулезная сыпь по всему телу. За медицинской помощью родители обратились на 4 и 8 день болезни.

Эпидемиологический анамнез. Оба ребенка проживают в сельской местности, частном доме: один ребенок проживает в Сакском районе, другой – поступил в стационар из Симферопольского

района. В доме имеются собаки, с которыми дети очень тесно контактировали. Родители часто снимали клещей как с собак, с себя, так и детей.

Объективные данные. Общее состояние обоих пациентов оценивалось как среднетяжелое. Тяжесть состояния обусловлена явлениями интоксикации. На момент поступления больные фебрильно лихорадили в пределах 37,8°C-38°C. Умеренно вялые, сонливые. В сознании. Контактные. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговых симптомов не выявлено. Больные правильного телосложения, удовлетворительного питания. Костно-мышечная система без видимой патологии. Отмечают жалобы на боли в мышцах нижних конечностях, а также болезненность в области коленных и голеностопных суставов. Психомоторное и физическое развитие соответствуют возрасту. Жидкость пьют не охотно, аппетит снижен. Рвоты не было. Тургор и эластичность тканей не изменен. Периферические лимфатические узлы: у одного ребенка выявлены увеличенные подмышечные лимфатические узлы слева до 0,7-1,0 см в диаметре, эластичные, подвижные, безболезненные, кожные покровы не изменены. У второго ребенка наблюдались увеличенные подмышечные лимфатические узлы справа до 0,8-1,4 см в диаметре, болезненные при пальпации, кожные покровы не изменены. Остальные группы лимфатических узлов не пальпируются. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Кожные покровы бледно-розовые, у одного ребенка наблюдалась розеолезно-папулезная сыпь по всему



**Фото 1.** Пятнисто-папулезные элементы сыпи при средиземноморской лихорадке у ребенка 12 лет.

телу (Фото 1) (на груди, животе, спине на руках и ногах). Сыпь умеренного характера, необильная, розового цвета, безболезненная. У обоих детей наблюдался на кожных покровах первичный аффект. У одной девочки первичный аффект находился под левой грудью (Фото 2) в виде участка уплотнения, горячего на ощупь в центре которого отмечается некроз кожи коричнево-черного цвета, а по периферии – гиперемия (красный венчик). У другой девочки первичный аффект располагался на внутренней поверхности правого плеча (Фото 3) в виде двух участков уплотнений с выраженной гиперемией размерами до 0,3-0,4 см в диаметре, в центре с коричнево-черным струпом, горячий на ощупь, болезненный при пальпации, также по периферии – гиперемия (красный венчик).

При осмотре ротовой полости наблюдалось умеренно выраженная гиперемия слизистых в области дужек, язык обложен белым налетом у корня. Слизистые ротовой полости влажные. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. При перкуссии грудной клетки выслушивается ясный легочной звук. Аускультативно над легкими дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны слегка приглушены, ритмичные. Границы сердца соответствуют возрасту. Живот при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Нижний край печени пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул оформлен. Мочевыделение свободное, регулярное.

Лабораторные методы исследования. В общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз до  $12 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 12 мм/ч, у одного ребенка наблюдалась тромбоцитопения до  $180 \times 10^9/\text{л}$ . Изменения в биохимическом анализе крови не выявлено ни у одного из детей. В общем анализе мочи изменений не выявлено.

Все дети обследованы серологическими методами: ИФА на антитела класса IgM к *Borrelia*



**Фото 2.** Первичный аффект под левой грудью у ребенка 12 лет.



**Дифференциальные признаки средиземноморской пятнистой лихорадки и клещевого боррелиоза**

Симптомы	Средиземноморская пятнистая лихорадка	Клещевой боррелиоз
1	2	3
Сезонность	Май-сентябрь	Май-сентябрь
Возбудитель	Rickettsia conori, переносчик собаки	Borrelia burgdorferi передающихся иксодовыми клещами
Пути передачи	Трансмиссивный	Трансмиссивный
Инкубационный период		8-12 дней
Интоксикационный синдром	Ярко выражен, является критерием тяжести заболевания	Нерезко выражен или отсутствует
Первичный аффект	На месте укуса клеща образуется черный струп, окруженный валиком гиперемии шириной 3-5 мм.	На месте укуса образуется папула красного цвета, которая в среднем через 10 дней распространяется по коже, достигает в диаметре до 10-15 см (Фото 4).
Изменения лимфатических узлов	Региональный лимфаденит наблюдался рядом с первичным аффектом в виде поражения подчелюстных, шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Кожные покровы над лимфатическими узлами не изменены, отека, припухлости или болезненности вокруг них не отмечалось.	Может быть явления регионального лимфаденита
Экзантема	Макуло-папулезные элементы сыпи с распространением на ладонь и подошвы. Экзантема обнаруживается на 5-7-й сутки заболевания преимущественно на лице, туловище, верхних и нижних конечностях, ладонях. При этом элементы сыпи безболезненны. Могут встречаться петехиальные или папуло-везикулярные элементы сыпи	Кольцевидная эритема с просветлением или уплотнением в центре, не возвышается над уровнем кожи. Периферия ярко-красная
Поражение других органов и систем	Возможно у взрослых. У детей имеет благоприятное течение	На 4-5 сутки развиваются мигрирующие артралгии и миалгии, артриты. Возможно поражение ЦНС, ССС и опорно-двигательной системы. Имеет склонность к хроническому течению

burgdorferi и ПЦР диагностика - обнаружение ДНК Rickettsia conori (группа клещевых пятнистых лихорадок) в биологическом материале. У обоих пациентов было обнаружено ДНК Rickettsia conori.

В лечении обоих пациентов применяли этиотропную антибактериальную терапию тетрациклинами (доксциклин) по 200 мг два раза в сутки в течение 7 дней.

Проанализировав данные клинические случаи можно сделать следующие выводы.

1. У данных больных имелся факт укуса клеща, наличие тесного контакта с дворовыми и домашними животными (собаки).

2. Заболевание имело острое начало с появления лихорадки фебрильного характера, наличия первичного аффекта на кожи в месте укуса, разви-



**Фото 3.** Первичный аффект на внутренней поверхности правого плеча у ребенка 13 лет.



**Фото 4.** Кольцевидная эритема с просветлением или уплотнением в центре, не возвышается над уровнем кожи при клещевом боррелиозе у детей.

тия местного лимфаденита, появления пятнисто-папулезной сыпи, наличия артралгии и миалгии.

3. Тяжесть состояния обусловлена выраженностью интоксикационного синдрома.

4. Назначение доксициклина положительно влияло на ход заболевания.

5. У всех детей имелось благоприятное течение заболевания с полным выздоровлением.

В качестве дифференциального диагноза средиземноморской лихорадки мы предлагаем дифференциацию с клещевым боррелиозом. Для этих заболеваний характерна связь с укусом клеща, наличие лихорадки, экзантемы и лимфаденита. В таблице 1 представлены дифференциальные признаки средиземноморской пятнистой лихорадки и клещевого боррелиоза [16].

Каждый представленный в рукописи графический объект (фотография) являются авторскими и не заимствованы из других источников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гафарова М. Т., Вербенец Е. А., Ачкасова Т. А., Шмойлов Д. К., Мидикари А. С. Эпидемиология и клинические особенности марсельской лихорадки в Крыму. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;2:61-66. doi: 10.24411/2305-3496-2017-00035
2. Benabdellah A., Mouffok N., Bensaad M., Belkadi Kouied A., Razik F. Mediterranean-spotted fever: clinical and laboratory characteristics

of 34 children in Oran (Algeria) *Pathol Biol (Paris)* 2007;55(10):539-42. doi: 10.1016/j.patbio.2007.07.016.

3. Рудаков Н. В. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск: ИЦ «Омский научный вестник»; 2011.

4. Рудаков Н. В., Шпынов С. Н., Пенъевская Н. А., Транквилевский Д. В., Яцменко Е. В., Блох А. И. Эпидемиологическая ситуация по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2010–2019 гг. и прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;1:61-68. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-61-68

5. Colomba, C., Saporito, L., Polara, V. F. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infectious Diseases.* 2006;6:60. doi:10.1186/1471-2334-6-60.

6. Petra M. Pego, Maria João Pinto, João Matos Costa. A Rare Case of Mediterranean Spotted Fever and Encephalitis Case Report; 2016. doi:10.1155/2016/2421540

7. Cascio A., Dones P., Romano A., Titone L. Clinical and laboratory findings of boutonniere fever in Sicilian children. *Eur J Pediatr.* 1998;157:482-486. doi: 10.1007/s004310050859.

8. Antón E., Font B., Muñoz T., Sanfeliu I., Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:126-128.

9. Thijssen H. S., Leroy P. L., van't Hek L. G., Hurkx G. A. An unsuspected imported disease:

meningo-encephalitis contracted in Spain. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:113-7.

10. Feigin R. D., Snider R. L., Edwards L. S. Rickettsioses. In: Feigin R D, Cherry J D, editor. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 3. Philadelphia, Saunders; 1992:1853-1855.

11. American Academy of Pediatrics. Rocky Mountain spotted fever. In: Peter G, editor. *Report of the committee on infectious diseases.* 26. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill; 2003:452-454.

12. Ives T. J., Marston E. L., Regnery R. L., Butts J. D., Majerus T. C. In vitro susceptibilities of Rickettsia and Bartonella spp. to 14-hydroxyclearithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected VERO cell monolayers. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:305-10. doi:10.1093/jac/45.3.305.

13. Ives T. J., Manzewitsch P., Regnery R. L., Butts J. D., Kebede M. In vitro susceptibilities of Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae, Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and R. prowazekii to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:578-82.

14. Cascio A., Colomba C., Antinori S., Paterson D. L., Titone L. Clarithromycin versus Azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2002;34:154-158. doi:10.1086/338068.

15. Cascio A., Colomba C., Di Rosa D., Salsa L., Di Martino L., Titone L. Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2001;33:409-411. doi: 10.1086/321864.

16. Богдельников И. В. Дифференциальный диагноз инфекционных болезней у детей. Республика Крым; 2015.

## REFERENCES

1. Gafarova M. T., Verbenets E. A., Achkasova T. A., Shmoilov D. K., Midikari A. S. Epidemiology and clinical peculiarities of Marseilles fever in Crimea. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2017;2:61-66. doi: 10.24411/2305-3496-2017-00035. (In Russ.).

2. Benabdellah A., Mouffok N., Bensaad M., Belkadi Kouied A., Razik F. Mediterranean-spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 34 children in Oran (Algeria) *Pathol Biol (Paris)* 2007 Dec;55(10):539-42. doi: 10.1016/j.patbio.2007.07.016.

3. Rudakov N. V., Shpynov S. N., Samoylenko I. E., Obert A. S. [Tick-borne rickettsioses and rickettsiae of the tick spotted fever group in Russia]. Omsk; 2011. (In Russ.).

4. Rudakov N. V., Shpynov S. N., Pen`evskaya N. A., Trankvilevsky D. V., Yatsmenko E. V., Blokh A. I. Epidemiological Situation on Tick-Borne Rickettsioses in the Russian Federation in 2010–2019 and Prognosis for 2020. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2020;1:61-68. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-61-68. (In Russ.).

5. Colomba, C., Saporito, L., Polara, V. F. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infectious Diseases.* 2006;6:60. doi:10.1186/1471-2334-6-60.

6. Petra M. Pego, Maria João Pinto, João Matos Costa. A Rare Case of Mediterranean Spotted Fever and Encephalitis Case Report; 2016. doi:10.1155/2016/2421540

7. Cascio A., Dones P., Romano A., Titone L. Clinical and laboratory findings of boutonuse fever in Sicilian children. *Eur J Pediatr.* 1998;157:482-486. doi: 10.1007/s004310050859.

8. Antón E., Font B., Muñoz T., Sanfeliu I., Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:126-128.

9. Thijssen H. S., Leroy P. L., van't Hek L. G., Hurx G. A. An unsuspected imported disease: meningo-encephalitis contracted in Spain. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:113-7.

10. Feigin R. D., Snider R. L., Edwards L. S. Rickettsioses. In: Feigin R D, Cherry J D, editor. *Textbook of pediatric infectious diseases.* 3. Philadelphia, Saunders; 1992:1853-1855.

11. American Academy of Pediatrics. Rocky Mountain spotted fever. In: Peter G, editor. *Report of the committee on infectious diseases.* 26. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill; 2003:452-454.

12. Ives T. J., Marston E. L., Regnery R. L., Butts J. D., Majerus T. C. In vitro susceptibilities of Rickettsia and Bartonella spp. to 14-hydroxyclearithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected VERO cell monolayers. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:305-10. doi: 10.1093/jac/45.3.305.

13. Ives T. J., Manzewitsch P., Regnery R. L., Butts J. D., Kebede M. In vitro susceptibilities of Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae, Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and R. prowazekii to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:578-82.

14. Cascio A., Colomba C., Antinori S., Paterson D. L., Titone L. Clarithromycin versus Azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in

children: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2002;34:154-158. doi: 10.1086/338068.

15. Cascio A., Colomba C., Di Rosa D., Salsa L., Di Martino L., Titone L. Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted

fever in children: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2001;33:409-411. doi: 10.1086/321864.

16. Bogadelnikov I. V. Differential diagnosis of infectious diseases in children. Republic of Crimea; 2015. (In Russ.).

## АТЕРОСКЛЕРОЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

Климчук А. В., Белоглазов В. А., Заяева А. А., Вахрушева А. В.

Кафедра внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Климчук Анастасия Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

**For correspondence:** Klimchuk Anastasia V., assistant professor Department of internal medicine № 2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

### Information about authors:

**Beloglazov V. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

**Klimchuk A. V.**, <http://orcid.org/0000-0003-1577-7077>

**Zayaeva A. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>

**Vahrusheva A. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-0902-9390>

### РЕЗЮМЕ

Как известно, последние исследования в области атеросклероза сфокусированы на воспалении, что приносит новое понимание механизмов ответственных за инициирование и развитие этого заболевания. Накопленный материал свидетельствует о наличии связи провоспалительных факторов с нарушением липидного обмена и течением атеросклероза, а также о роли этих факторов в процессе атерогенеза, что в настоящее время активно используются в поиске различных терапевтических подходов. В связи с вышеизложенным, в статье освещаются некоторые существующие знания о патогенезе иммунных реакций в атеросклеротической микросреде, иммунные механизмы, участвующие в формировании, активации, развития и течения атеросклероза, отраженные в последних исследованиях, а также современные тенденции терапевтических стратегий, в том числе в области нанотехнологий, которые находят в настоящее время применение в медицине.

**Ключевые слова:** атеросклероз, иммунитет, хроническое воспаление, терапия, моноклональные антитела, генно-инженерная биологическая терапия, нанотехнологии.

## ATHEROSCLEROSIS: IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS, THE ROLE OF INFLAMMATION, THERAPEUTIC STRATEGIES, PROSPECTS FOR THE USE OF NANOTECHNOLOGY

Klimchuk A. V., Beloglazov V. A., Zayaeva A. A., Vahrusheva A. V.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

As you know, recent research in the field of atherosclerosis is focused on inflammation, which brings new understanding of the mechanisms responsible for the initiation and development of this disease. The accumulated material indicates the presence of a connection between pro-inflammatory factors and impaired lipid metabolism and the course of atherosclerosis, as well as the role of these factors in the process of atherogenesis, which are currently being actively used in the search for various therapeutic approaches. In connection with the above, the article highlights some existing knowledge about the pathogenesis of immune responses in the atherosclerotic microenvironment, immune mechanisms involved in the formation, activation, development and course of atherosclerosis, reflected in recent studies, as well as current trends in therapeutic strategies, including in the field nanotechnology, which are currently used in medicine.

**Key words:** atherosclerosis, immunity, chronic inflammation, therapy, monoclonal antibody, genetic engineering biological therapy, nanotechnology.

Несмотря на все достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время, как и десятки лет назад, остаются главной причиной смерти в мире. Это ставит перед медицинским сообществом задачу более широкого взгляда на проблему атеросклероза, учитывая, что атеросклероз сосудов

приводит не только к инфаркту миокарда (ИМ) или инсульту, но поражает ветви почечных артерий, приводит к развитию артериальной гипертензии, а атеросклеротические изменения в артериальных ветвях нижних конечностей - к окклюзии периферических артерий и их критической ишемии [1].

До недавнего времени атеросклероз представлялся болезнью накопления липидов. Считалось, что депозиты липидов накапливались на поверхности артерии, увеличиваясь в размерах ограничивали, и затем блокировали кровоснабжение в тканях, что и приводило, в конечном счете, к развитию сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ или инсульт. 20 лет назад ожидалось, что лечение гиперхолестеринемии и гипертензии полностью решит проблему таких заболеваний, как ССЗ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) к концу XX столетия. В последнее время этот оптимистический прогноз был пересмотрен. Ожидается, что ССЗ останутся основной причиной смерти и в течение следующих 10 лет [2].

В настоящее время известно, что воспаление участвует во всех стадиях атеросклероза, от иницирования повреждения сосудистой стенки до прогрессирования и дестабилизации бляшки. Польза изучения различных профилей плазменных липидов в оценке атеросклеротического риска доказана, но они все же не обеспечивают полную картину атерогенеза и его осложнений. Часто сердечно-сосудистые события происходят не на фоне высокой концентрации холестерина в плазме, а, наоборот, у пациентов с невысоким уровнем холестерина и липидов. Также известно, что ИМ не обязательно развивается при выраженном стенозе венечных артерий, часто первым проявлением коронарного атеросклероза является внезапная смерть, а многие случаи ИМ появляются у людей без предшествующих ишемических симптомов. Кроме этого, нередко пациенты, с развившимся острым ИМ, получали до этого медикаментозное лечение от дислипидемии с достигнутыми целевыми точками данной терапии [3].

Накопленный опыт ангиографических исследований показал, что сердечно-сосудистые события, такие как ИМ, не всегда являются следствием критического стеноза из-за роста атеросклеротической бляшки. Чаще они следуют за разрывом ранее менее выраженной бляшки, который приводит к формированию сгустка или тромба. В настоящее время становится очевидным, что активация тромбоцитов, в те только изолированный стеноз, является важной причиной развития ишемии и ИМ. Коронарный спазм также может быть вовлечен в этот процесс, но часто ИМ и инсульт связан с эрозией и разрывом атеросклеротической бляшки, образованием на ее поверхности тромба с последующей тромботической окклюзией артерии [4]. Разрыв бляшки обнаруживается в 60-70% случаев ИМ в месте, где фиброзная покрышка бляшки тонка или частично разрушена. При исследовании нестабильных бляшек из удаленных коронарных сосудов, в них было обнаружено накопление мононуклеарных лейкоцитов, активи-

рованных под действием различных провоспалительных цитокинов и хемокинов. В стабильных бляшках эти изменения отсутствовали [5].

Общеизвестно, что некоторые исследования обнаруживали увеличение риска ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. Отмечалось увеличение частоты ИМ и инсультов у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и псориазом. Исследование больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника обнаружили повышение риска ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с контрольной группой. Этот риск увеличивался у пациентов в период обострения основного заболевания и уменьшался в период его ремиссии. [6]. Результаты некоторых исследований так же показали, что эффективное лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника может уменьшить частоту ССЗ у этих больных [7].

В настоящее время атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся активацией клеток, участвующих в формировании местного воспаления, процессов апоптоза, некроза и фиброза, накоплением липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток. На сегодняшний день накоплено много доказательств, что иммунная система играет важную роль в развитии атерогенеза и его прогрессирования и осложнений. Важнейшими компонентами формирования атеросклеротической бляшки являются хронический воспалительный ответ, вызванный повреждением эндотелия и воспалительной активацией клеток [8].

Учитывая вышеизложенное, понимание взаимосвязи между иммунными реакциями и атеросклеротической микросредой является чрезвычайно важным.

#### **Липидный обмен, эндотелиальная функция и роль иммунно-медиаторной регуляции**

Известно, что липидный обмен и модификация ЛПНП играет важную роль в развитии атеросклероза. Увеличение сывороточных концентраций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов является важным фоном для формирования атеросклеротических поражений. Метаболизм липидов происходит через экзогенные и эндогенные пути. Экзогенный путь начинается с синтеза и секреции хиломикронных липопротеинов, содержащих аполипопротеины В-48, С-II и Е, которые после трансформации, обогащенные холестерином поступают в печень. Эндогенный путь начинается с синтеза частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые, богаты триглицеридами. После гидролиза триглицеридов под воздействием ферментов липопротеилипазы в кровотоке и печеночной липазы

в печени ЛПОНП метаболизируется в частицы ЛПНП. Мелкие частицы ЛПНП проникают через эндотелиальный барьер и откладываются во внеклеточном матриксе субэндотелиальных пространств путем связывания аполипопротеинол В-100 с протеогликанами, которые являются одними из наиболее важных молекул для удержания липопротеинов. Накопление ЛПНП в стенке сосуда считается первым шагом в патогенезе атеросклероза. [9].

На втором этапе патогенеза атеросклероза субэндотелиальный ЛПНП окисляется резидентом сосудистой клетки, и запускает производство сосудистыми клетками моноцитарного хемотаксического белка 1 (monocyte chemotactic protein-1 - MCP-1) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF).

При курении, гипертонии, гипергликемии и гиперлипидемии, производство активных форм кислорода увеличивается, и подавляется эндогенный антиоксидантный ответ. Окислительный стресс увеличивает окисление ЛПНП и ухудшает эндотелиальную функцию [10]. Хронический окислительный стресс является сильнейшим фактором риска формирования атеросклероза. На начальном этапе модификации ЛПНП липидные компоненты взаимодействуют с активными формами кислорода, результирующим эффектом которого является значимое повышение продуктов окисления липидов. Во время реакции окисления ЛПНП также происходит образование альдегидных конечных продуктов, которые считаются мощными токсичными субстанциями и также вызывают развитие окислительного стресса в стенках сосудов. Опубликованные исследования подтверждают участие окисленных ЛПНП (о-ЛПНП) в активации и удержании макрофагов. О-ЛПНП является лигандом рецепторов мусорщиков (SR) на макрофагальных клетках, приводя к активации и стимулируя их к поглощению о-ЛПНП [11]. Окислительная модификация ЛПНП стимулирует хемотаксическую функцию моноцитов путем высвобождения MCP-1. Активированные моноциты связываются с эндотелиальными клетками, тем самым повышая адгезивные свойства эндотелия, в результате чего происходит избыточная экспрессия молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1). VCAM-1 привлекают моноциты, которые мигрируют через эндотелиальный слой под влиянием различных провоспалительных агентов. Моноциты преобразуются в макрофаги, которые захватывают липиды и становятся пенистыми клетками. Моноциты дифференцируются в макрофаги с экспрессией рецепторов мусорщиков (SR), в том числе SR-AI / II, SR-BI, CD36, LOX-1 CD36,

и Toll-подобные рецепторы (TLR). Макрофаги вызывают прогрессирование воспаления через интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (TNF), активные формы кислорода и металлопротеазы. [12]. О-ЛПНП также увеличивают экспрессию факторов роста, в том числе тромбоцитарного фактора роста и основного фактора роста фибробластов, пролиферацию гладкомышечных клеток. Разрастание гладкомышечных клеток способствует утолщению атеросклеротических бляшек и образованию в ней некротического ядра [13].

Активация воспалительных цитокинов влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса и вызывает его истончение путем увеличения экспрессии матричных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-9). Секрция ММР ингибирует продукцию коллагена гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует ее перестройке, что вызывает хрупкость в длительно существующих бляшках, ослабляют фиброзную покрывку, что увеличивает риск их разрыва. Макрофаги запускают апоптоз в гладкомышечных клетках. Высвобождение провоспалительных субстанций, в том числе цитокинов увеличивает деградацию коллагена, что также способствует дестабилизации атеросклеротических поражений [14].

Образованные в интиме полосы отложения липидов переходят в мягкие, богатые липидами бляшки, а после в толстые кальцифицированные и/или нестабильные бляшки, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и стойкими окислительными процессами. Стабильная кальцифицированная атерома характеризуется отложением кальция, небольшим отложением липидов, небольшим уменьшением просвета. Атерома, которая вероятнее подвержена разрыву, характеризуется более богатым липидами некротизированным ядром, тонкой фиброзной покрывкой (<65 мкм), неоднородной кальцификацией и наличием воспалительных клеток [15].

Дисфункция эндотелия является еще одним основным шагом в развитии атеросклероза. Отражением эндотелиальной дисфункции является снижение концентрации оксида азота (NO) и увеличение синтеза простагландина E, развитие вазоконстрикции. На ранней стадии атеросклероза окислительный стресс вызванный гиперлипидемическими состояниями при сахарном диабете, курением, являющимся мощным окислителем, гипертонией, накоплением конечных продуктов гликозилирования, приводит к эндотелиальному повреждению путем активации цитокинов и увеличению удержания ЛПНП в эндотелии через путь макрофага-SR. При атеросклеротическом поражении артерии о-ЛПНП стимулирует высвобождение и повышение тканевого уровня эн-

дотелина-1 в эндотелиальных клетках, который представляет собой пептид из 21 аминокислоты, регулирующий вазоконстрикцию, воспаление и пролиферацию эндотелиальных клеток. Высокие концентрации эндотелина-1 вызывают экспрессию в эндотелиальных клетках молекулы адгезии и способствуют миграции и активации моноцитов, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, выработку цитокинов и супероксидов в макрофагах, а также приводят к вазоконстрикции. [16]. Воспалительные изменения в эндотелии играют ключевую роль в развитии ССЗ.

ДК представляют собой семейство антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые экспрессируют высокий уровень основных молекул комплекса гистосовместимости класса II и связывают врожденные и адаптивные иммунные ответы путем представления эндогенных и экзогенных антигенов Т-клеткам. В атерогенезе их роль не ограничивается только как профессиональных АПК, но они также мигрируют в интиму артерий и синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины, модулируя иммунное воспаление [17,18].

Провоспалительные первичные цитокины, секретируемые клетками моноцитарно-макрофагального ряда, дендритными и другими клетками приводят к увеличению синтезу гепатоцитами так называемых острофазных белков. Так, например, интерлейкин-1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), который стимулирует гепатоциты к увеличению синтеза к С-реактивного белка (СРБ).

#### **Роль С-реактивного белка**

Крупные исследования, такие как Women's Health Study и ARIC, включавшие более 39000 женщин и 15000 мужчин продемонстрировали, что СРБ является независимым предвестником развития инфаркта миокарда и инсульта. Высокий уровень СРБ является маркером острого коронарного синдрома, а также маркером нестабильности и модулятором воспаления атеросклеротической бляшки. Известно, СРБ является белком острой фазы, который может связываться и агрегировать частицы о-ЛПНП, тем самым усиливая их поглощение макрофагами. Комплексы о-ЛПНП/СРБ в макрофагах впоследствии вызывают образование пенистых клеток, которые являются типичной характеристикой атеросклеротических бляшек, а также снижают экспрессию эндотелиальной синтезы NO, увеличивают экспрессию молекул адгезии, ускоряют агрегацию тромбоцитов. В настоящий момент доказано, что даже низкоинтенсивное воспаление с незначительно повышенным СРБ, который наблюдается у больных в парадонозом, гингивитом и другими стоматологическими инфекциями представляет угрозу для организма так как коррелирует с развитием сердечнососудистых заболеваний [19].

Исходя из вышеизложенного, уменьшение в сыворотке уровня СРБ можно рассматривать как один из терапевтических подходов к снижению системного воспаления и риска осложнений атерогенеза [20]. Возможно, противовоспалительные препараты явятся в будущем новой стратегией, направленной на замедление прогрессирования и развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Разрыв бляшки и активация тромбоцитов**

Молекулы о-ЛПНП катаболизируются эндосомами и лизосомами макрофагов. При атеросклерозе в эндоплазматической сети гомеостаз липидов в макрофагах нарушается, вызывая образование пенистых клеток. Длительный стресс эндоплазматического ретикулума из-за неэффективного его клиренса макрофагами индуцирует апоптоз пенистых клеток, которые неэффективно очищаются дефектным эффероцитозом в макрофагах, приводя к вторичному некрозу и образованию некротического ядра [2]. Высвобождение провоспалительных стимулов, в том числе протеаз, цитокинов и протромботических факторов из воспалительных клеток увеличивает деградацию коллагена и уменьшает его синтез гладкомышечными клетками, что способствует дестабилизации и разрыву атеросклеротических поражений [15]. Гибель гладкомышечных клеток и ослабленный внеклеточный матрикс вызывают разрыв атеросклеротических поражений, а выделенный из макрофагов ММП ослабляет фиброзную покрывку, разрыв которой вызывает воздействие тромбогенного материала, что способствует агрегации и активации тромбоцитов [14]. Рост тромба в просвете сосуда приводит к ишемии или инфаркту (некрозу) тканей.

Другой менее распространенный субстрат для коронарного тромбоза это эрозия бляшки, состоящей из волокнистого покрывки с низким уровнем холестерина и небольшим или отсутствующим липидным ядром. Механизмы эрозии до конца неясны. Повреждение эндотелия может вызывать местное воспаление и привлекать нейтрофилы, атакующие эндотелиальные клетки [2].

#### **Стратегии лечения атеросклероза**

Известные современные терапевтические подходы к лечению атеросклероза направлены на снижение его факторов риска, в том числе гипертонии, курения и дислипидемии, гипергликемии. Гиперлипидемия считается важным фактором риска ускорения процесса атерогенеза и, следовательно, сердечно-сосудистых заболеваний и в настоящее время представляет собой основную терапевтическую мишень.

Широко используемые лекарственные средства статины - ингибирующие фермент 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А (HMG-CoA) редуктазу, катализирующую начальные и



промежуточные стадии биосинтеза холестерина в печени, влияют на производство и транспортировку холестерина и других липидов к стенкам артерий и эффективны для снижения повышенного уровня ЛПНП в сыворотке, и как следствие, предотвращения атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы [21]. Общеизвестно, что статины снижают смертность от острого коронарного синдрома, но, тем не менее, показатели смертности от него продолжают оставаться достаточно высокими.

Кроме лечения статинами существуют и другие терапевтические подходы для коррекции дислипидемии, такие как ингибирование абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) или введение искусственно созданных форм липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [22].

#### **Генно-инженерная биологическая терапия атеросклероза.**

Учитывая вышеизложенные научные данные, в настоящее время одним из перспективных направлений лечения атеросклероза является таргетная терапия, основанная на применении генно-инженерных биологических препаратов, направленных против различных звеньев патогенеза атеросклероза.

К генно-инженерно биологической терапии, основанной на снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), относятся такие препараты как алирокумаб, бокоцизумаб и эволокумаб, которые являются человеческими моноклональными антителами класса IgG1/κ, связывающие фермент пропротеин-конвертазу субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9). PCSK9 прикрепляется к рецепторам холестерина ЛПНП на поверхности гепатоцитов и способствует их разрушению внутри клеток. При ингибировании PCSK9, предотвращается разрушение этих рецепторов, что способствует связыванию холестерина ЛПНП и уменьшению его уровня в системном кровотоке [23; 24; 25].

Было проведено клиническое исследование FOURIER – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание по изучению эффективности эволокумаба в снижении сердечно-сосудистых рисков с участием 49 стран, 1272 исследовательских центра [3]. В FOURIER приняло участие 27 564 пациентов с атеросклерозом и уровнем холестерина ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л, которые получали терапию статинами. Пациенты были рандомизированы для получения эволокумаба (140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно) или соответствующего плацебо в виде подкожных инъекций. Через 48 недель среднее процентное снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью эволокумаба по сравнению с плацебо

составило 59% от среднего исходного значения 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л ( $P < 0,001$ ). По сравнению с плацебо лечение эволокумабом значительно снизило риск смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта, развития нестабильной стенокардии ( $P < 0,001$ ). Результаты были одинаковыми в ключевых подгруппах, включая подгруппу пациентов с самым низким квартилем исходного уровня холестерина ЛПНП (1,9 ммоль/литр). Также не наблюдалось существенных различий между исследуемыми группами в отношении нежелательных явлений (включая впервые возникший сахарный диабет и нейрокогнитивные события), за исключением реакций в месте инъекции, которые чаще встречались при применении эволокумаба (2,1% против 1,6%) [25].

Клинические и экспериментальные данные, подтверждающие ключевую роль воспаления в патогенезе атеросклероза стали началом для разработки таргетной терапии, основанной на ингибировании факторов воспаления [26]. К тому же, было установлено, что благоприятные результаты после фармакотерапии статинами, связаны не только со снижением уровня холестерина, но и влиянием статинов на ингибирование воспаления, что проявлялось уменьшением уровня высокочувствительного СРБ [27].

В связи с этим в 2011 году было начато масштабное исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study, главный исследователь - профессор Paul Ridker, США) – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание, основанное на исследовании использования канакинумаба в качестве профилактики рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [28]. В исследовании приняло участие 10 061 пациентов, средний возраст которых составил 61 год, с перенесенным инфарктом миокарда и уровнем высокочувствительного СРБ  $\geq 2$  мг/литр. В CANTOS сравнивались три дозы канакинумаба (50 мг, 150 мг и 300 мг, вводимые подкожно каждые 3 месяца) с плацебо [28].

Канакинумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, принадлежащее к подклассу IgG1/κ. Механизм действия канакинумаба основан на связывании IL-1β, что препятствует взаимодействию IL-1β с IL-1R, снижает уровень IL-6 и обладает противовоспалительным эффектом [28]. Данный препарат используется в качестве терапии ревматических заболеваний и одобрен для лечения пациентов с периодическим синдромом, связанным с криопирином [29; 30].

По данным результатов клинического испытания через 48 месяцев наблюдалось снижение

уровня высокочувствительного СРБ по сравнению с исходным в среднем на 26% больше в группе, получавшей канакинумаб в дозе 50 мг, на 37 % больше в группе – 150 мг и на 41 % больше в группе – 300 мг, чем в группе плацебо. При этом не наблюдалось снижения уровня липидов по сравнению с исходным уровнем. Противовоспалительная терапия канакинумабом в дозе 150 мг каждые 3 месяца, привела к значительному снижению первичной конечной точки (на 15%), а именно инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистого заболевания, по сравнению с плацебо. Необходимо учитывать, что это эффект в дополнение к стандартной вторичной профилактике, включая терапию статинами с их противовоспалительными эффектами. Таким образом, исследование CANTOS выявило улучшение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда при лечении канакинумабом в сочетании с современными стандартными методами вторичной профилактики атеросклероза [28].

Важно отметить, что среди пациентов, которым назначался канакинумаб, в качестве побочных эффектов наиболее распространены нейтропения, тромбоцитопения и смерть, связанная с инфекцией или сепсисом, чем среди пациентов в группе плацебо. Частота возникновения реакции в месте инъекции достоверно не отличалась ни в одной группе канакинумаба от группы плацебо. При этом в связи с эффектами ингибирования интерлейкина-1 $\beta$  в группе, принимавшей канакинумаб, наблюдалось меньшее развитие артрита, подагры и остеоартрита по сравнению с группой плацебо. Также смертность от рака была значительно ниже при применении канакинумаба, чем при применении плацебо [28].

Другой мишенью потенциальной ценности является цитокин IL-6. IL-1 $\beta$  сильно индуцирует экспрессию IL-6 и снижение уровня IL-6, что является важным механизмом атеропротекции у пациентов, получающих канакинумаб [26].

В 40 клинических центрах США в 2019 году было начато клиническое испытание RESCUE – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки уменьшения воспаления у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек и высоким риском атеросклероза, основанное на ингибировании IL-6 с помощью зилтивекимаба [31]. Зилтивекимаб – это человеческое моноклональное антитело класса IgG1k, является ингибитором IL-6, при связывании с которым снижает уровень биомаркеров воспаления и тромбоза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В испытании приняло участие 264 пациента старше 18 лет с умеренной или тяжелой хрониче-

ской болезнью почек и уровнем высокочувствительного СРБ не менее 2 мг/л. Участники были случайным образом распределены на 4 группы для подкожного введения плацебо или зилтивекимаба в дозе 7,5 мг, 15 мг или 30 мг каждые 4 недели до 24 недель [31].

Основным результатом было процентное изменение уровня высокочувствительного СРБ по сравнению с исходным уровнем после 12 недель лечения зилтивекимабом по сравнению с плацебо, с дополнительными данными о биомаркерах и безопасности, собранными в течение 24 недель лечения (NT-proBNP, альбумин, гемоглобин). Через 12 недель после рандомизации средние уровни высокочувствительного СРБ были снижены на 77% в группе пациентов, принимавших 7,5 мг зилтивекимаба, на 88% в группе – 15 мг и на 92% в группе – 30 мг по сравнению с 4% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Эффекты были стабильными в течение 24-недельного периода лечения. Дозозависимое снижение также наблюдалось для фибриногена, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, секреторной фосфолипазы А2 и липопротеина-А. Зилтивекимаб хорошо переносился, не влиял на соотношение общего холестерина к холестерину ЛПВП, и не было серьезных реакций в месте инъекции, стойкой нейтропении или тромбоцитопении [31].

Таким образом, зилтивекимаб заметно снижал биомаркеры воспаления и тромбоза, имеющие отношение к атеросклерозу. На основе этих данных планируется дальнейшее проведение крупномасштабного исследования сердечно-сосудистых исходов, где будет изучен эффект зилтивекимаба у пациентов с хронической болезнью почек, повышенным высокочувствительным СРБ и установленным сердечно-сосудистым заболеванием [31].

В настоящее время существует большой интерес к разработке низкомолекулярных ингибиторов NLRP3-инфламмосомы [32; 37]. В Нидерландах под руководством Thomas van der Heijden в исследовании *In vitro* и *In vivo* на мышах с дефицитом аполипопротеина E (ApoE $^{-/-}$ ) было показано, что селективный ингибитор NLRP3 CRID3 (также известный как CP-456773 или MCC950) действительно опосредует уменьшение размера и воспалительного характера атеросклеротических поражений, подчеркивая терапевтический потенциал низкомолекулярных ингибиторов NLRP3-инфламмосомы при ССЗ [11]. Фармакологическое ингибирование активации воспаления через NLRP3-инфламмосому может обеспечить более специфический терапевтический подход к ССЗ с минимальными побочными эффектами [37]. По сравнению с канакинумабом, анакинрой и рилонацептом, которые блокируют функцию IL-1 $\beta$  (а в случае анакинры также IL-

1 $\alpha$ ), риск смертельных инфекций, вероятно, будет ниже из-за специфического ингибирования воспалительной NLRP3-инфламмосомы [34; 28]. Помимо NLRP3, другие инфламмосомы участвуют в распознавании микробов. Следовательно, из-за этой функциональной избыточности цитокины семейства IL-1 могут вырабатываться в ответ на инфекционные триггеры, независимые от NLRP3-инфламмосомы. Прямое ингибирование NLRP3-инфламмосомы будет снижать выработку IL-1 $\beta$ , но и синтез, и секрецию IL-18, что может быть также полезным с точки зрения исходов ССЗ. Кроме того, ингибирование воспаления через NLRP3-инфламмосому предотвратит опосредованную воспалением гибель воспалительных клеток, что, следовательно, может еще больше снизить местное воспаление [27; 37].

Однако, некоторые авторы считают, что блокада и стимуляция иммунных механизмов, вовлеченных в воспаление, могут быть как с положительным, нулевым, или даже отрицательным эффектом в зависимости от фазы атерогенного процесса. Так же эти исследователи считают, что в идеале желательно определить эффективную стратегию для всех фаз атеросклеротического процесса [38].

Из-за амбивалентной роли макрофагов в индукции воспаления и регуляции регенерации тканей, данные клетки часто становились еще одной из важных мишеней в разработке современных стратегий притивовоспалительной терапии для достижения контроля за атеросклеротическим процессом [39]. Так некоторые авторы, основываясь на литературных данных, высказывают предположение, что если заставить макрофаги мигрировать из атеросклеротических поражений, где они трансформируются в пенные клетки, используя для этого «фактора усиления миграции макрофагов», и производя такое вмешательство только при наличии избытка холестерина или других маркеров атеросклероза, такое воздействие, по их мнению, может привести к регрессии атеросклеротических поражений [40].

#### **Возможности и перспективы нанотехнологий в лечении атеросклероза**

Одно из развивающихся современных медицинских направлений – это тераностика наночастиц. Как известно, тераностика – это подход к созданию препаратов, которые одновременно служат для лечения и ранней диагностики заболеваний, и включает в себя не только персонализированный подход к лечению больного, но и контроль за его эффективностью. Первым тераностическим препаратом можно считать радиоактивный йод I-131, использующийся для лечения и диагностики рака щитовидной железы.

В настоящее время стремительно развивается область нанотехнологий и активно изучаются стратегии доставки препаратов, инкапсулированных в наночастицах [41; 42]. По мнению некоторых авторов, наночастицы нагруженные противовоспалительными препаратами могут стать мощным средством для поражения воспалительных мишеней на уровне бляшки, что предотвращает их системные эффекты [43]. Наночастицы с лекарственными препаратами, нацеленные на макрофаги и другие иммунные клетки могут контролировать провоспалительную активность и предотвратить, ослабить или, возможно, обратить вспять связанные с воспалением изменения в пораженной сосудистой стенке. В то же время наночастицы могут также загружаться с агентами, позволяющими обнаруживать именно уязвимые атеросклеротические бляшки. Похожие тераностические стратегии уже показали свой потенциал для обнаружения и лечения других заболеваний, таких как рак и нейродегенеративные нарушения [44]. Преимущество таких нанотехнологий это их потенциальная мультимодальность: они могут содержать одно и более лекарственных препаратов, средство визуализации, а также реализовать специальный триггер для высвобождения или активации препарата. Триггер может быть либо внутренним (связанным с патологическим очагом), либо экзогенным (ультразвук, свет, колеблющиеся магнитные поля). В результате развития данного направления возникает синергия между нанотехнологиями и персонализированной медициной [45].

Исследования в этом направлении активно ведутся в настоящее время. Такой подход был опробован в испытании NANOM-FIM [46; 47]. Наночастицы, оболочка которых состояла из кремнезема (диоксида кремния) и содержала золото с использованием магнитной навигационной системы были доставлены в атеросклеротические бляшки биоинженерной артерией. Детонация наночастиц проводилась с использованием NIR-лазера, что привело в результате к значительному снижению общего объема атеромы. Такие результаты в аналогичном подходе продемонстрировали и другие авторы [48].

Эти технологии целенаправленной доставки и активации противовоспалительных препаратов, а также технологии генной регуляции в настоящее время активно изучаются на животных моделях. Так, например, некоторые исследователи вводили мышам siRNA-содержащие полимерные наночастицы для подавления экспрессии С-С-хемокинового рецептора типа 2 (CCR-2), который считается ключевым игроком при привлечении воспаленных моноцитов в атеросклеротические бляшки и наблюдали снижение выраженности

атеросклеротических проявлений. В другом исследовании авторы добились атерорегрессии у белых новозеландских кроликов на атерогенной диете, которые получали в инъекциях наночастицы с паклитакселом и метотрексатом, что выражалось в регрессе области атеросклеротического поражения и уменьшение ширины интимы, что, по их мнению, было связано с уменьшением провоспалительных макрофагальных эффектов в интиме [49].

Кроме этого изучается доставка в наночастицах статинов, увеличивающая их биодоступность и контролируя высвобождением в месте введения, что повысит терапевтический потенциал этих препаратов, так как часть из них обладают плохой растворимостью в воде, низкой пероральной абсорбцией и, следовательно, ограниченной биодоступностью при пероральном введении [50].

Конечно, еще существуют ограничения для клинического использования многих наночастиц. Это не совершенный контроль их биотрансформации в организме, так как они часто накапливаются в органах ретикулоэндотелиальной системы, а также сложное масштабирование и высокая стоимость производства, особенно при их многофункциональности [51].

Дальнейшее развитие нанотехнологий в этом направлении еще нуждается в глубоком понимании концепций и механизмов атеросклероза, а также в мультидисциплинарном подходе при участии не только медицинских специалистов, но и физиков, химиков, биологов и инженеров.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление играет ключевую роль в развитии ССЗ. Атеросклероз в настоящее время рассматривается как воспалительное заболевание, характеризуется инфильтрацией в субэндотелиальном пространстве различных иммунных клеток, особенно моноцитов, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги, а затем в пенные клетки, параллельно с формированием и эволюцией атеросклеротической бляшки. Отмечается наличие не только моноцитов, макрофагов и пенных клеток, но также нейтрофилов, дендритных клеток, Т-клеток. В настоящее время в исследованиях особое внимание уделяется различным фенотипам иммунных клеток. Гиперлипидемический статус усиливает инфильтрацию и ретенцию ЛПНП вызывает накопление окисленных ЛПНП в начале прогрессирования атеросклероза. Раннюю фазу атеросклероза можно считать воспалительной реакцией на окисленные ЛПНП. С-реактивный белок - биомаркер системного воспаления, связываясь с окисленными ЛПНП, усиливает их поглощение макрофагами, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. Макрофаги играют важную роль

в воспалительном ответе, а после их активации и другие иммунные клетки участвуют в прогрессирующем атеросклеротическом поражении. Иммунологические механизмы атеросклероза, связанные с воспалительным ответом, остаются все же в значительной мере неясными, требуют дальнейшего изучения и могут стать основой для дальнейших исследований и поиска новых терапевтических стратегий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. Volume 47, Issue 8, Supplement. 2006;C7-C12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068
2. Meng-Yu Wu, Chia-Jung Li, Ming-Feng Hou, Pei-Yi Chu. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Int. J. Mol. Sci. 2017;18(10):2034; doi:10.3390/ijms18102034
3. Rene' R. S. Packard, Peter Libby. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. Clinical Chemistry. 2008;54:24-38. doi: 10.1373/clinchem.2007.097360
4. Goran K. Hansson. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2005;(352):1685-1695. doi: 10.1056/nejmra043430
5. van Loosdregt J, van Oosterhout MF, Bruggink AH, van Wichen DF, van Kuik J, de Koning E, Baan CC, de Jonge N, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1599-607. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.597526.
6. Petros Zazos, Georgios Kouklakis, Fred Saibil. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. World J Gastroenterol. 2014;(14):13863-13878. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13863
7. Grainge M. J., West J., Card T. R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet. 2010;(375):657-663. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61963-2
8. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. Current Pharm Des. 2012;(18):4266-4288. doi:10.2174/138161212802481237

9. Nguyen P., Leray V., Diez M., Serisier S., le Bloc'h J., Siliart B., Dumon H. Liver Lipid Metabolism. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2008;(92):272–283. doi:10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x
10. Zhou S. M., Chadipiralla K., Mendez A. J., Jaimes E. A., Silverstein R. L., Webster K., Raj L. Nicotine Potentiates Proatherogenic Effects of OxLDL by Stimulating and Upregulating Macrophage CD36 Signaling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305:H563–H574. doi:10.1152/ajpheart.00042.2013
11. Parthasarathy S., Raghavamenon A., Garelnabi M. O., Santanam N. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol. Biol.* 2010;610:403–417. doi: 10.1007/978-1-60327-029-8\_24.
12. Park Y. M., Drazba, J. A., Vasanji A., Egelhoff T., Febbraio M., Silverstein R. L. Oxidized LDL/CD36 Interaction Induces Loss of Cell Polarity and Inhibits Macrophage Locomotion. *Mol. Biol. Cell* 2012, Aug;23(16):3057-68. doi: 10.1091/mbc.E11-12-1051
13. Pirillo A., Norata G. D., Catapano A. L. LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2013;2013:1-12. doi: 10.1155/2013/152786.
14. Moore, K. J., Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell* 2011. Apr 29;145(3):341-55. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.005
15. Hansson G. K.; Libby, P.; Tabas, I. Inflammation and Plaque Vulnerability. *J. Int. Med.* 2015. Nov;278(5):483-93. doi: 10.1111/joim.12406.
16. Steyers C., Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Jun 25;15(7):11324-49. doi: 10.3390/ijms150711324.
17. Koltsova E.K., Ley, K. How Dendritic Cells Shape Atherosclerosis. *Trends Immunol.* 2011. Nov;32(11):540-547. doi: 10.1016/j.it.2011.07.001
18. Tabas I & Lichtman AH Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity* 2017 Oct 17;47(4):621-634. doi:10.1016/j.immuni.2017.09.008.
19. Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercurio G Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 1;148(1):4-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.011. Epub 2010 Sep 18.
20. Yi Wu, Lawrence A Potempa, Driss El Kebir, János G Filep. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem* 2015 Nov; 396(11):1181-97. doi: 10.1515/hsz-2015-0149.
21. Kenichi Tsujita, Seigo Sugiyama, Hitoshi Sumida, Hideki Shimomura, Takuro Yamashita, Kenshi Yamanaga, Naohiro Komura, Kenji Sakamoto, Hideki Oka, Koichi Nakao, Sunao Nakamura, Masaharu Ishihara, Kunihiro Matsui, Naritsugu Sakaino, Natsuki Nakamura, Nobuyasu Yamamoto, Shunichi Koide, Toshiyuki Matsumura, Kazuteru Fujimoto, Ryusuke Tsunoda, Yasuhiro Morikami, Koushi Matsuyama, Shuichi Oshima, Koichi Kaikita, Seiji Hokimoto, Hisao Ogawa. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
22. Goldberg I. J. Fat in the blood, fat in the artery, fat in the heart: triglyceride in physiology and disease. *Arterioscler. Thrombosis Vasc. Biol.* 2018. 38, 700–706. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309666
23. Robinson J. G., Farnier M., Krempf M. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499. doi 10.1194/jlr.M051326
24. Paul M Ridker, James Revkin, Pierre Amarenco, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376:1527-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1701488
25. Marc S. Sabatine, Robert P. Giugliano, Anthony C. Keech. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
26. Luigi M Biasucci, Daniela Pedicino, Giovanna Liuzzo. Promises and challenges of targeting inflammation to treat cardiovascular disease: the post-CANTOS era. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 23, 14 June 2020, Pages 2164–2167. doi: 10.1093/eurheartj/ehz586
27. Alena Grebe, Florian Hoss, and Eicke Latz. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circulation Research* Volume 122, Issue 12, 8 June 2018, Pages 1722-1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
28. Paul M Ridker, Brendan M. Everett, Tom Thuren, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
29. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099
30. Lachmann H. J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J. Бю, Leslie K. S., Hachulla E., Quartier P., Gitton X., Widmer A., Patel N., Hawkins P. N. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360:2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.

31. Paul M Ridker, Matt Devalaraja, Florian M. M. Baeres, Mads D. M. Engelmann G. Kees Hovingh, Milana Ivkovic, Larry Lo, Douglas Kling, Pablo Pergola, Dominic Raj, Peter Libby, Michael Davidson. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021;397,ISSUE 10289:2060-2069. doi:10.1016/S0140-6736(21)00520-1
32. Baldwin A. G., Brough D., Freeman S. Inhibiting the inflammasome: a chemical perspective. *J Med Chem*. 2016;59:1691–1710. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01091.
33. van der Heijden T, Kritikou E., Venema W., van Duijn J., van Santbrink P. J., Slütter B., Foks A. C., Bot I., Kuiper J. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1457–1461. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309575.
34. Abbate A., Van Tassell B. W., Biondi-Zoccai G., Kontos M. C., Grizzard J. D., Spillman, D. W. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am. J. Cardiol*. 2013;111, 1394–1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
35. Bode N., Grebe A., Kerksiek A., Lütjohann D., Werner N., Nickenig G., Latz E., Zimmer S. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478:356–362. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
36. Zimmer S., Grebe A., Bakke S. S. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med*. 2016;8:333ra50. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6100.
37. Mezzaroma E., Abbate, A., Toldo S. NLRP3 Inflammasome Inhibitors in Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021;26:976. doi:10.3390/molecules26040976
38. Ridker P. M., Thuren T., Zalewski A., and Libby P. Interleukin-1 $\beta$ -inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am. Heart J*. 2011;162: 597–605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
39. Libby P., Tabas I., Fredman G., and Fisher E. A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res*. 2014;114:1867–1879. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699
40. Vannella, K. M., and Wynn, T.A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages. *Annu. Rev. Physiol*. 2017;(79):593–617. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356
41. Qin Z. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):2-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.003
42. Allen S., Liu Y. G., and Scott E. Engineering nanomaterials to address cell-mediated inflammation in atherosclerosis. *Regen. Eng. Transl. Med*. 2016;(2):37–50. doi: 10.1007/s40883-016-0012-9
43. Ulbrich K., Holá K., Šubr V., Bakandritsos A., Tu cek J., and Zboril R. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem. Rev*. 2016;116:5338–5431. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00589
44. Daniele Di Mascolo, Christopher J Lyon, Santosh Aryal, Maricela R Ramirez, Jun Wang, Patrizio Candeloro, Michele Guindani, Willa A Hsueh, Paolo Decuzzi. Rosiglitazone-loaded nanospheres for modulating macrophage-specific inflammation in obesity. *J. Controll. Release* 2013, Sep 28; 170(3):460-8. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.012
45. Yongtae Kim, Mark E Lobatto, Tomohiro Kawahara, Bomy Lee Chung, Aneta J Mieszawska, Brenda L Sanchez-Gaytan, Francois Fay, Max L Senders, Claudia Calcagno, Jacob Becraft, May Tun Saung, Ronald E Gordon, Erik S G Stroes, Mingming Ma, Omid C Farokhzad, Zahi A Fayad, Willem J M Mulder, Robert Langer. Probing nanoparticle translocation across the permeable endothelium in experimental atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014, Jan 21; 111(3):1078-83. doi: 10.1073/pnas.1322725111
46. Mendes M., Sousa J., Pais A., Vitorino C. “Clinical applications of nanostructured drug delivery systems: From basic research to translational medicine,” in *Core-Shell Nanostructures for Drug Delivery and Theranostics: Challenges, Strategies and Prospects for Novel Carrier Systems*, In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, eds M. L. Focarete and A. Tampieri (Cambridge, UK: Woodhead Publishing, Elsevier), 2018;43–116. doi: 10.1016/B978-0-08-102198-9.00004-1
47. Kharlamov A. N., Tyurnina A. E., Veselova V. S., Kovtun O. P., Shur V.Y., Gabinsky, J. L. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale* 2015;(7):8003–8015. doi: 10.1039/C5NR01050K
48. Cinzia Stigliano, Maricela R Ramirez, Jaykrishna V Singh, Santosh Aryal, Jaehong Key, Elvin Blanco, Paolo Decuzzi Methotrexate-loaded hybrid nanoconstructs target vascular lesions and inhibit atherosclerosis progression in ApoE(-/-) mice. *Adv. Healthc. Mater*. 2017. Jul;6(13). doi: 10.1002/adhm.201601286

49. Maulik D Majmudar , Jeongsoo Yoo, Edmund J Keliher, Jessica J Truelove, Yoshiko Iwamoto, Brena Sena, Partha Dutta, Anna Borodovsky, Kevin Fitzgerald, Marcelo F Di Carli, Peter Libby, Daniel G Anderson, Filip K Swirski, Ralph Weissleder, Matthias Nahrendorf. Polymeric nanoparticle PET/MR imaging allows macrophage detection in atherosclerotic plaques. *Circ. Res.* 2013 Mar 1;112(5):755-61. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300576

50. Korani S., Korani M., Bahrami S., Johnston T. P., Butler A. E., Banach M., Sahebkar A. Application of nanotechnology to improve the therapeutic benefits of statins. *Drug Discov Today.* 2019 Feb;24(2):567-574. doi: 10.1016/j.drudis.2018.09.023

51. Allen S., Liu Y. G., Scott E. Engineering nanomaterials to address cell-mediated inflammation in atherosclerosis. *Regen. Eng. Transl. Med.* 2016, 2, 37–50. doi: 10.1007/s40883-016-0012-9.

## REFERENCES

1. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* Volume 47, Issue 8, Supplement. 2006:C7-C12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068

2. Meng-Yu Wu, Chia-Jung Li, Ming-Feng Hou, Pei-Yi Chu. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2034; doi:10.3390/ijms18102034

3. René R. S. Packard, Peter Libby. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry.* 2008;54:24–38. doi: 10.1373/clinchem.2007.097360

4. Goran K. Hansson. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;(352):1685–1695. doi: 10.1056/nejmra043430

5. Van Loosdregt J, van Oosterhout MF, Bruggink AH, van Wichen DF, van Kuik J, de Koning E, Baan CC, de Jonge N, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. The chemokine and chemokine receptor profile of infiltrating cells in the wall of arteries with cardiac allograft vasculopathy is indicative of a memory T-helper 1 response. *Circulation.* 2006 Oct 10;114(15):1599-607. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.597526.

6. Petros Zezos, Georgios Kouklakis, Fred Saibil. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol.* 2014;(14):13863–13878. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13863

7. Grainge M. J., West J., Card T. R. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;(375):657–663. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2

8. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Current Pharm Des.* 2012;(18):4266-4288. doi:10.2174/138161212802481237

9. Nguyen P., Leray V., Diez M., Serisier S., le Bloc'h J., Siliart B., Dumon H. Liver Lipid Metabolism. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2008;(92):272–283. doi:10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x

10. Zhou S. M., Chadipiralla K., Mendez A. J., Jaimes E. A., Silverstein R. L., Webster K., Raj L. Nicotine Potentiates Proatherogenic Effects of OxLDL by Stimulating and Upregulating Macrophage CD36 Signaling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305:H563–H574. doi:10.1152/ajpheart.00042.2013

11. Parthasarathy S., Raghavamenon A., Garelnabi M. O., Santanam N. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol. Biol.* 2010;610:403–417. doi: 10.1007/978-1-60327-029-8\_24.

12. Park Y. M., Drazba, J. A., Vasanji A., Egelhoff T., Febbraio M., Silverstein R. L. Oxidized LDL/CD36 Interaction Induces Loss of Cell Polarity and Inhibits Macrophage Locomotion. *Mol. Biol. Cell* 2012, Aug;23(16):3057-68. doi: 10.1091/mbc.E11-12-1051

13. Pirillo A., Norata G. D., Catapano A. L. LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2013;2013:1-12. doi: 10.1155/2013/152786.

14. Moore, K. J., Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell* 2011. Apr 29;145(3):341-55. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.005

15. Hansson G. K.; Libby, P.; Tabas, I. Inflammation and Plaque Vulnerability. *J. Int. Med.* 2015. Nov;278(5):483-93. doi: 10.1111/joim.12406.

16. Steyers C., Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Jun 25;15(7):11324-49. doi: 10.3390/ijms150711324.

17. Koltsova E.K., Ley, K. How Dendritic Cells Shape Atherosclerosis. *Trends Immunol.* 2011. Nov;32(11):540-547. doi: 10.1016/j.it.2011.07.001

18. Tabas I & Lichtman AH Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity* 2017 Oct 17;47(4):621-634. doi:10.1016/j.immuni.2017.09.008.

19. Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercurio G Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 1;148(1):4-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.011. Epub 2010 Sep 18.

20. Yi Wu, Lawrence A Potempa, Driss El Kebir, János G Filep. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem* 2015 Nov; 396(11):1181-97. doi: 10.1515/hsz-2015-0149.

21. Kenichi Tsujita, Seigo Sugiyama, Hitoshi Sumida, Hideki Shimomura, Takuro Yamashita, Kenshi Yamanaga, Naohiro Komura, Kenji Sakamoto, Hideki Oka, Koichi Nakao, Sunao Nakamura, Masaharu Ishihara, Kunihiro Matsui, Naritsugu Sakaino, Natsuki Nakamura, Nobuyasu Yamamoto, Shunichi Koide, Toshiyuki Matsumura, Kazuteru Fujimoto, Ryusuke Tsunoda, Yasuhiro Morikami, Koushi Matsuyama, Shuichi Oshima, Koichi Kaikita, Seiji Hokimoto, Hisao Ogawa. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
22. Goldberg I. J. Fat in the blood, fat in the artery, fat in the heart: triglyceride in physiology and disease. *Arterioscler. Thrombosis Vasc. Biol.* 2018. 38, 700–706. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309666
23. Robinson J. G., Farnier M., Krempf M. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-1499. doi 10.1194/jlr.M051326
24. Paul M Ridker, James Revkin, Pierre Amarengo, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376:1527-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1701488
25. Marc S. Sabatine, Robert P. Giugliano, Anthony C. Keech, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
26. Luigi M Biasucci, Daniela Pedicino, Giovanna Liuzzo. Promises and challenges of targeting inflammation to treat cardiovascular disease: the post-CANTOS era. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 23, 14 June 2020, Pages 2164–2167. doi: 10.1093/eurheartj/ehz586
27. Alena Grebe, Florian Hoss, and Eicke Latz. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circulation Research* Volume 122, Issue 12, 8 June 2018, Pages 1722-1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
28. Paul M Ridker, Brendan M. Everett, Tom Thuren, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
29. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099
30. Lachmann H. J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J. Бю, Leslie K. S., Hachulla E., Quartier P., Gitton X., Widmer A., Patel N., Hawkins P. N. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360:2416–2425. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
31. Paul M Ridker, Matt Devalaraja, Florian M. M. Baeres, Mads D. M. Engelmann G. Kees Hovingh, Milana Ivkovic, Larry Lo, Douglas Kling, Pablo Pergola, Dominic Raj, Peter Libby, Michael Davidson. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 2021;397,ISSUE 10289:2060-2069. doi:10.1016/S0140-6736(21)00520-1
32. Baldwin A. G., Brough D., Freeman S. Inhibiting the inflammasome: a chemical perspective. *J Med Chem.* 2016;59:1691–1710. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01091.
33. Van der Heijden T, Kritikou E., Venema W., van Duijn J., van Santbrink P. J., Slütter B., Foks A. C., Bot I., Kuiper J. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1457–1461. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309575.
34. Abbate A., Van Tassell B. W., Biondi-Zoccai G., Kontos M. C., Grizzard J. D., Spillman, D. W. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am. J. Cardiol.* 2013;111, 1394–1400. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287
35. Bode N., Grebe A., Kerksiek A., Lütjohann D., Werner N., Nickenig G., Latz E., Zimmer S. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478:356–362. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
36. Zimmer S., Grebe A., Bakke S. S. Cyclodextrin promotes atherosclerosis regression via macrophage reprogramming. *Sci Transl Med.* 2016;8:333ra50. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6100.
37. Mezzaroma E., Abbate, A., Toldo S. NLRP3 Inflammasome Inhibitors in Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2021;26:976. doi:10.3390/molecules26040976
38. Ridker P. M., Thuren T., Zalewski A., and Libby P. Interleukin-1 $\beta$ -inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am. Heart J.* 2011;162: 597–605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
39. Libby P., Tabas I., Fredman G., and Fisher E. A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* 2014;114:1867–1879. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699



40. Vannella, K. M., and Wynn, T. A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;(79):593–617. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034356
41. Qin Z. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):2-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.003
42. Allen S., Liu Y. G., and Scott E. Engineering nanomaterials to address cell-mediated inflammation in atherosclerosis. *Regen. Eng. Transl. Med.* 2016;(2):37–50. doi: 10.1007/s40883-016-0012-9
43. Ulbrich K., Holá K., Šubr V., Bakandritsos A., Tu cek J., and Zboril R. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. *Chem. Rev.* 2016;116:5338–5431. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00589
44. Daniele Di Mascolo , Christopher J Lyon, Santosh Aryal, Maricela R Ramirez, Jun Wang, Patrizio Candeloro, Michele Guindani, Willa A Hsueh, Paolo Decuzzi. Rosiglitazone-loaded nanospheres for modulating macrophage-specific inflammation in obesity. *J. Controll. Release* 2013, Sep 28; 170(3):460-8. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.06.012
45. Yongtae Kim , Mark E Lobatto, Tomohiro Kawahara, Bomy Lee Chung, Aneta J Mieszawska, Brenda L Sanchez-Gaytan, Francois Fay, Max L Senders, Claudia Calcagno, Jacob Becraft, May Tun Saung, Ronald E Gordon, Erik S G Stroes, Mingming Ma, Omid C Farokhzad, Zahi A Fayad, Willem J M Mulder, Robert Langer. Probing nanoparticle translocation across the permeable endothelium in experimental atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014, Jan 21; 111(3):1078-83. doi: 10.1073/pnas.1322725111
46. Mendes M., Sousa J., Pais A., Vitorino C. “Clinical applications of nanostructured drug delivery systems: From basic research to translational medicine,” in *Core-Shell Nanostructures for Drug Delivery and Theranostics: Challenges, Strategies and Prospects for Novel Carrier Systems*, In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, eds M. L. Focarete and A. Tampieri (Cambridge, UK: Woodhead Publishing, Elsevier), 2018;43–116. doi: 10.1016/B978-0-08-102198-9.00004-1
47. Kharlamov A. N., Tyurnina A. E., Veselova V. S., Kovtun O. P., Shur V. Y., Gabinsky, J. L. Silica–gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale* 2015;(7):8003–8015. doi: 10.1039/C5NR01050K
48. Cinzia Stigliano, Maricela R Ramirez, Jaykrishna V Singh, Santosh Aryal, Jaehong Key, Elvin Blanco, Paolo Decuzzi Methotrexate-loaded hybrid nanoconstructs target vascular lesions and inhibit atherosclerosis progression in ApoE(-/-) mice. *Adv. Healthc. Mater.* 2017. Jul;6(13). doi: 10.1002/adhm.201601286
49. Maulik D Majmudar, Jeongsoo Yoo, Edmund J Keliher, Jessica J Truelove, Yoshiko Iwamoto, Brena Sena, Partha Dutta, Anna Borodovsky, Kevin Fitzgerald, Marcelo F Di Carli, Peter Libby, Daniel G Anderson, Filip K Swirski, Ralph Weissleder, Matthias Nahrendorf. Polymeric nanoparticle PET/MR imaging allows macrophage detection in atherosclerotic plaques. *Circ. Res.* 2013 Mar 1;112(5):755-61. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300576
50. Korani S., Korani M., Bahrami S., Johnston T. P., Butler A. E., Banach M., Sahebkar A. Application of nanotechnology to improve the therapeutic benefits of statins. *Drug Discov Today.* 2019 Feb;24(2):567-574. doi: 10.1016/j.drudis.2018.09.023
51. Allen S., Liu Y. G., Scott E. Engineering nanomaterials to address cell-mediated inflammation in atherosclerosis. *Regen. Eng. Transl. Med.* 2016, 2, 37–50. doi: 10.1007/s40883-016-0012-9.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРОДОНТИИ У ДЕТЕЙ

Колесник К. А.<sup>1</sup>, Каблова О. В.<sup>1</sup>, Северинова С. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской стоматологии, <sup>2</sup>кафедра ортопедической стоматологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Колесник Камилла Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: nalivkina2009@mail.ru

**For correspondence:** Kolesnik Kamila Aleksandrovna, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: nalivkina2009@mail.ru

### Information about authors:

Kolesnik K. A., <https://orcid.org/0000-0003-4691-1857>

Kablova O. V., <https://orcid.org/0000-0002-0250-2990>

Severinova S. K., <http://orcid.org/0000-0002-3907-0386>

### РЕЗЮМЕ

В статье обобщена информация из отечественных и зарубежных источников об этиологии гиперодонтии. Частота встречаемости сверхкомплектных зубов в общей популяции вариабельна и колеблется от 0,09% до 5,3%. В настоящее время сверхкомплектное образование зубов объясняют основные теории: филогенетическая, дихотомии зубного зачатка, гиперактивности зубной пластинки, наследственности, комбинативного воздействия средовых и генетических факторов. Возникновение сверхкомплектных зубов у человека в одних случаях носит спорадический характер, в других - связано с семейной наследственностью. Гиперодонтия часто является одним из фенотипических признаков синдромальной патологии. Несмотря на изучение генов и сигнальных путей, участвующих в морфогенезе зубов, молекулярные механизмы образования сверхкомплектных зубов все еще остаются неясными.

**Ключевые слова:** гиперодонтия, одонтогенез, наследственность, синдромы, дети

### MODERN CONCEPTS OF THE ETIOLOGY OF HYPERODONTIA IN CHILDREN

Kolesnik K. A., Kablova O. V., Severinova S. K.

Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The article summarizes information from domestic and foreign sources about the etiology of hyperodontia. The frequency of occurrence of supercomplete teeth in the general population is variable and fluctuates from 0,09% to 5,3%. Currently, the supercomplete formation of teeth is explained by the main theories: phylogenetic, dichotomy of the dental rudiment, hyperactivity of the dental plate, heredity, and the combined effect of environmental and genetic factors. The appearance of super-complete teeth in humans in some cases is sporadic, in others – is associated with family heredity. Hyperodontia is often one of the phenotypic signs of a syndromic pathology. Despite the study of the genes and signaling pathways involved in tooth morphogenesis, the molecular mechanisms of the formation of supercomplete teeth are still unclear.

**Key words:** hyperodontia, odontogenesis, heredity, syndromes, children

Сверхкомплектные зубы (СКЗ) относятся к аномалиям количества зубов -гиперодонтии. По данным литературы частота встречаемости СКЗ в общей популяции колеблется от 0,09% до 5,3% [1-4]. Такой разброс данных можно объяснить различиями между группами обследованных (этническими, возрастными, гендерными), размерами выборок, методологическими подходами, использованными диагностическими методами [5].

Констатировано, что СКЗ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, в средней пропорции 2:1. Kuchler EC et al., 2011, определили гендерные различия не только в уровне заболеваемости, но и в локализации и морфологии СКЗ [6]. Так, у

женщин СКЗ чаще выявляются в области клыков и резцов, у мужчин – в области премоляров и в срединной зоне.

Имеются сведения о расовых различиях в частоте возникновения сверхкомплектного образования зубов. В этом контексте представляют интерес исследования Harris EF и Clark LL, 2008, которые показали, что у афроамериканцев распространенность гиперодонтии почти в 9 раз превышает показатель их «белых» соотечественников [7]. У европеоидов СКЗ встречаются реже, чем у представителей монголоидной и африканской расы [8]. Также задокументированы различия в частоте СКЗ среди этнических групп.

Этиология возникновения гиперодонтии окончательно не выяснена. СКЗ являются результатом любого нарушения на стадии инициации и пролиферации в периоде одонтогенеза. Существуют различные теории для объяснения сверхкомплектного образования зубов: филогенетическая, дихотомии зубного зачатка, гиперактивности зубной пластинки наследственности, комбинативного воздействия средовых и генетических факторов [9].

Дихотомия зубной пластинки или зубных почек на стадии гистодифференцировки может происходить в течение 6-й недели жизни плода. Дихотомия означает деление одного зубного зачатка на две одинаковых или разных по размеру части, что приводит к формированию двух идентичных зубов либо одного нормального и одного дисморфического зуба [10].

Филогенетическая теория или атавизм предполагает, что появление дополнительных зубов является регрессивным возвратом признаков, свойственных антропоидам. Эта теория основана на феномене, согласно которому у млекопитающих-предков было большее количество зубов (три резца, один клык, четыре премоляра и три моляра в каждом квадранте челюсти). Принято считать, что в процессе эволюционного развития человека общее количество зубов в зубном ряду уменьшилось (от полиодонтии до олигодонтии), тогда как морфология зубов стала более сложной (от гомодонтии до гетеродонтии). В ходе эволюции зубы у плацентарных млекопитающих редуцируют в порядке, противоположном порядку их топографического расположения [11]. Четвертые моляры или парапемоляры могут быть атавистическими признаками зубного ряда предков человека. Однако теория атавизма не может объяснить появление сверхкомплектных клыков и резцов [12].

Теория, касающаяся гиперактивности зубной пластинки, является общепринятой и предполагает существование остаточной, независимой и условной гиперактивности ее эпителиальных клеток [13]. Как только коронка постоянного зуба сформирована, зубная пластинка дегенерирует вследствие запрограммированной гибели клеток. Когда из-за дефектов передачи сигналов между эпителием и мезенхимой эпителиальные клетки зубной пластинки частично сохраняются и пролиферируют, то происходит образование дополнительных зубных зачатков [14]. С гиперактивностью зубной пластинки, которая продолжается после завершения формирования постоянных зубов связывают появление поздно развивающихся СКЗ [15]. В подтверждение этого интересен клинический случай, представленный Ashu Gupta et al., 2015 [16]. У 24-летней

пациентки после обследования диагностировали два парапемоляра на нижней челюсти. Однако на ортопантомограммах, сделанных ранее и в разном возрасте, СКЗ отсутствовали. Авторы объясняют это явление продолжающейся пролиферацией островков эпителиальных клеток зубной пластинки.

До сих пор каждая теория имела свои преимущества, однако каждая из них может объяснить это явление лишь частично. Хотя гиперактивность зубной пластинки является наиболее приемлемой причиной, до настоящего времени точно не установлено, что вызывает эту гиперактивность: гены или факторы окружающей среды? Многие исследователи сходятся во мнении, что гиперодонтия является проявлением мультифакториального фенотипа, обусловленного кумулятивным действием системы полигенов и средовыми факторами.

Наследственность считается важным этиологическим фактором этой аномалии. СКЗ встречаются чаще у родственников пациентов с данным диагнозом, чем в общей популяции. Они могут передаваться как аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный признак с неполной пенетрантностью или могут быть связаны с X-хромосомой. Однако, появление СКЗ в семье не всегда подчиняется Менделевским законам наследования [17]. Имеются сообщения о множественной гиперодонтии без каких-либо системных состояний или ассоциированных синдромов [18]. Так, Massink MPG et al., 2015, определили, что у человека с мутацией Lgr6 диагностируется гиперодонтия, но системный синдром отсутствует [19].

В большинстве же случаев СКЗ связаны с наследственными заболеваниями, такими как расщелина губы и нёба, клейдокраниальный дизостоз и синдром Гарднера [20; 21; 22]. В базе OMIM описаны и менее распространенные синдромы, где одним из фенотипических признаков является гиперодонтия: болезнь Фабри, синдром Эллиса-ван Кревельда, синдром Трико-Нос-Фаланга, синдром Рубинштейна-Тайби, Нэнса-Хорана и другие.

Развитие молекулярной генетики позволило расширить возможности установления причин развития СКЗ. Доказано, что различные гены (RUNX2, PLOD, EVC, GLA, APC, NEMO) связаны с формированием СКЗ при нескольких синдромах, таких как клейдокраниальная дисплазия, тип IV Элерса-Данлоса, болезнь Эллиса-Ван Кревельда, болезнь Фабри, семейный аденomatозный полипоз и Incontinentia pigmenti [23; 24]. Японские исследователи [25] выявили новые гены-кандидаты сверхкомплектного зубообразования (табл. 1).

Таблица 1

## Синдромы с фенотипическим признаком – гиперодонтия

Синдром	ОМIM	Ген
Несовершенный амелогенез	204690	FAM20A
Блоха-Зульцбергера	308300	IKBKG
Клеидокраниальная дисплазия	119600	RUNX2
Краниосиностоз	614188	IL11RA
Крузона	123500	FGFR2
Гарднера	175100	APC
Элерс-Данлоса. Тип III	130020	COL3A1
Элерс-Данлоса. Тип IV	225400	PLOD
Эллис – Ван Кревелда	225500	EVC, EVC2
Болезнь Фабри	301500	GLA
Нэнс-Хорана	302350	NHS
Синдром Нунана	163950	PTPN11
Ротмунда – Томсона	268400	RECQL4
Робинова	180700	ROR2
Анофтальмический синдром	184429	SOX2
Трихоринофалангеальный синдром	190350	TRPS1

Стоматологи и педиатры должны иметь представление о гиперодонтии как о синдромальном проявлении. Например, при семейном аденоматозном полипозе или синдроме Гарднера примерно в 70% случаях чаще первоначально выявляются аномалии зубов, в том числе множественные СКЗ. Фенотипическими признаками заболевания являются диффузный полипоз кишечника и остеомы. Стоматологические симптомы могут быть диагностированы ранее других проявлений патологии. При этом генетические нарушения приводят к тому, что без своевременного лечения кишечные полипы трансформируются в колоректальный рак примерно у 80% пациентов. Поэтому стоматологам важна эта информация для привлечения смежных специалистов и ранней диагностики синдрома Гарднера.

Известно, что морфогенез зубов контролируют сигнальные молекулы, которые координируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток, синтез внеклеточного матрикса и минерализацию. Ключевые молекулы, которые участвуют в развитии зубных зачатков, включают морфогенетический белок BMP, фактор роста фибробластов FGF, фактор некроза опухолей TNF, Shh и Wnt. Стабильная и точная экспрессия сигнальных молекул является основой развития зубов, и мутации в этом каскаде могут приводить к аномалиям зубов [26]. Ученые выявили, что связанные с

клеточным циклом пути, такие как WNT, MAPK/ERK и PI3K/AKT/Mtor, участвуют в формировании СКЗ. Экспериментальные исследования на мышцах показали, что мутации, индуцированные в Usag-1, Gas1, Eda, Spry 2, 4, Spry и Pax 6 приводят к образованию СКЗ [27].

Известно, что BMP регулирует эмбриональное развитие у всех животных, присутствуя практически во всех тканях и органах. Usag-1 (также известный как Ectodin, Sostdc1 или Wise), который экспрессируется в эпителии и мезенхиме развивающегося зубного зачатка, кодирует секретлируемый ингибитор BMP [28]. Murashima-Suginami et al., 2007, показали, что элиминация Usag-1 у мышей привела к образованию СКЗ [29]. В другом исследовании эти ученые обнаружили, что передача сигналов BMP увеличивается у мышей с дефицитом Usag-1, так как этот ген является антагонистом BMP, что приводит к сверхкомплектному образованию зубов [30]. Эксперименты Kiso H et al., 2014, показали, что в результате дефицита гена Usag-1 из-за отсутствия апоптотической элиминации одонтогенные мезенхимные клетки сохраняются у мышей, и при этом взаимодействие между Vmp-7 и Usag-1 играет роль в формировании СКЗ [31].

В клиническом исследовании Volkan Arıkan et al., 2018, восемь фенотипов сверхкомплектного образования зубов были обнаружены. Из анализа

ДНК были выявлены 2 новые и 3 ранее идентифицированные изменения последовательности нуклеотида, однако при изучении гена *SOSTDC1* гомолога *Usag-1* ученые не обнаружили каких-либо связей между фенотипом и генотипом [32].

Таким образом, в настоящее время сверхкомплектное образование зубов объясняют следующие теории: филогенетическая, дихотомии зубного зачатка, гиперактивности зубной пластинки, наследственности, комбинативного воздействия средовых и генетических факторов. Возникновение сверхкомплектных зубов у человека в одних случаях носит спорадический характер, в других - связано с синдромом семейной наследственности. Несмотря на изучение генов и сигнальных путей, участвующих в морфогенезе зубов, молекулярные механизмы образования сверхкомплектных зубов все еще остаются неясными.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Восканян А. Р. Аномалии развития зубов у детей с зубочелюстными аномалиями Краснодарского края. *Знание*. 2016;8-1(37):9-11.
2. Колесник К. А., Каблова О. В. Частота и характеристика сверхкомплектных зубов у пациентов стоматологических клиник г. Симферополя (ретроспективный анализ). *Вятский медицинский вестник*. 2021;1(69):52-56.
3. Leco Berrocal M. I., Martín Morales J. F., Martínez González J. M. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:134-138.
4. Alvira-González J., Gay-Escoda C. Non-syndromic multiple supernumerary teeth: meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2012;4(5):361-6. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01111.
5. Anthonappa R. P., King N. M., Rabie A. B. Prevalence of supernumerary teeth based on panoramic radiographs revisited. *Pediatr Dent*. 2013;35(3):257-61.
6. Küchler E. C., Costa A. G., Costa Mde C., Vieira A. R., Granjeiro J. M. Supernumerary teeth vary depending on gender. *Braz Oral Res*. 2011;25(1):76-9. doi: 10.1590/s1806-83242011000100013.
7. Harris E.F, Clark L L. Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 134(6):761-7. doi: 10.1016/j.ajodo.2006.12.019.
8. Meighani G., Pakdaman A. Diagnosis and management of supernumerary (mesiodens): a review of the literature. *J Dent (Tehran)*. 2010;7(1):41-9.
9. Дорошенко С. И., Кульгинский Е. А., Дорошенко Е. В., Вознюк В. П. Этиология и патогенез сверхкомплектного образования зубов (исторический экскурс в изучении вопроса). *Сучасна ортодонтия*, 2011;1(23):4-6.
10. Anthonappa R. P, King N. M, Rabie A. B. Aetiology of supernumerary teeth: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2013;14(5):279-88. doi: 10.1007/s40368-013-0082-z.
11. Wang X. P., Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis*. 2011; 49(4):261-77. doi: 10.1002/dvg.20715.
12. Khandelwal P., Rai A. B., Bulgannawar B., Hajira N., Masih A., Jyani A. Prevalence, Characteristics, and Morphology of Supernumerary Teeth among Patients Visiting a Dental Institution in Rajasthan. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(3):349-356. doi: 10.4103/ccd.ccd\_31\_18.
13. Fleming P. S., Xavier G. M., DiBiase A. T., Cobourne M. T. Revisiting the supernumerary: the epidemiological and molecular basis of extra teeth. *Br Dent J*. 2010; 208(1):25-30. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1177.
14. Järvinen E., Tummers M., Thesleff I. The role of the dental lamina in mammalian tooth replacement. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2009; 312(4):281-91. doi: 10.1002/jez.b.21275.
15. Rajab L. D., Hamdan M. A. Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent*. 2002; 12(4):244-54. doi: 10.1046/j.1365-263x.2002.00366.
16. Gupta A., Nagar P., Khandeparker R.V, Munjal D., Sethi H. S. Hyperactive Dental Lamina in a 24-Year-old Female - A Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(8):ZE01-4. doi:10.7860/JCDR/2015/14671.6356.
17. Marya C. M., Kumar B. R. Familial occurrence of mesiodentes with unusual findings: case reports. *Quintessence Int*. 1998;29(1):49-51.
18. Hyun H. K., Lee S. J., Ahn B. D., Lee Z. H., Heo M. S., Seo B. M., Kim J. W. Nonsyndromic multiple mandibular supernumerary premolars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(7):1366-9. doi: 0.1016/j.joms.2007.08.028.
19. Massink M. P., Créton M. A., Spanevello F., Fennis W. M., Cune M. S., Savelberg S. M., Nijman I. J., Maurice M. M., van den Boogaard M. J., van Haften G. Loss-of-Function Mutations in the WNT Co-receptor LRP6 Cause Autosomal-Dominant Oligodontia. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):621-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.014.
20. Петров Р. С., Курило Л.Ф., Демикова Н. С., Козлова С. И. Наследственные синдромы, включающие нарушения развития органов ротовой полости. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014;4(12):4-13.

21. Векуа Д. Г., Шахсуварова А. Г., Чомаева Ф. Б., Плотникова Ж. В. Полиодонтия при генетически-детерминированных заболеваниях (обзор литературы). *Colloquium-journal*. 2019;9-3(33):31-34.

22. Дорошенко С. И., Кульгинский Е. А. Клиническая генетика в ортодонтической практике. *Современная ортодонтия*. 2015;2(40):25-27.

23. Короленкова М. В., Старикова Н. В., Удалова Н. В. Пороки развития зубов у детей с расщелиной губы и неба и здоровых детей: сходство и различие фенотипов. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2015;2(53):3-5.

24. Subasioglu A., Savas S., Kucukyilmaz E., Kesim S., Yagci A., Dundar M. Genetic background of supernumerary teeth. *Eur J Dent*. 2015; 9(1):153-158. doi: 10.4103/1305-7456.149670.

25. Lubinsky M., Kantaputra P. N. Syndromes with supernumerary teeth. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2611-2616. doi: 10.1002/ajmg.a.37763.

26. Takahashi M., Hosomichi K., Yamaguchi T., Yano K., Funatsu T., Adel M., Haga S., Maki K., Tajima A. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth occurrence in Japanese individuals. *Hum Genome Var*. 2017;4:16046. doi:10.1038/hgv.2016.46.

27. Laurikkala J., Kassai Y., Pakkasjärvi L., Thesleff I., Itoh N. Identification of a secreted BMP antagonist, ectodin, integrating BMP, FGF, and SHH signals from the tooth enamel knot. *Dev Biol*. 2003;264(1):91-105. doi:10.1016/j.ydbio.2003.08.011.

28. Ohazama A., Haycraft C. J., Seppala M., Blackburn J., Ghafoor S., Cobourne M., Martinelli D. C., Fan C. M., Peterkova R, Lesot H, Yoder BK, Sharpe PT. Primary cilia regulate Shh activity in the control of molar tooth number. *Development*. 2009;136(6):897-903. doi: 10.1242/dev.027979.

29. Yanagita M., Oka M., Watabe T., Iguchi H., Niida A., Takahashi S., Akiyama T., Miyazono K., Yanagisawa M., Sakurai T. USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(2):490-500. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.075.

30. Murashima-Suginami A., Takahashi K., Kawabata T., Sakata T., Tsukamoto H., Sugai M., Yanagita M., Shimizu A., Sakurai T., Slavkin H. C., Bessho K. Rudiment incisors survive and erupt as supernumerary teeth as a result of USAG-1 abrogation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(3):549-55. doi:10.1016/j.bbrc.2007.05.148.

31. Murashima-Suginami A., Takahashi K., Sakata T., Tsukamoto H., Sugai M., Yanagita M., Shimizu A., Sakurai T., Slavkin H. C., Bessho K. Enhanced BMP signaling results in supernumerary tooth formation in USAG-1 deficient mouse.

*Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 369(4):1012-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.135.

32. Kiso H., Takahashi K., Saito K., Togo Y., Tsukamoto H., Huang B., Sugai M., Shimizu A., Tabata Y., Economides A. N., Slavkin H. C., Bessho K. Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization-associated gene-1) regulate supernumerary organ formations. *PLoS One*. 2014;9(5):e96938. doi:10.1371/journal.pone.0096938.

33. Arikan V., Cumaogullari O., OZgul B. M., Oz F. T. Investigation of SOSTDC1 gene in non-syndromic patients with supernumerary teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018; 23(5):e531-e539. doi:10.4317/medoral.22520.

#### REFERENCES

1. Voskanyan A. R. Anomalies of the development of teeth in children with dentoalveolar anomalies of the Krasnodar region. *Znaniye*. 2016;8-1(37):9-11.

2. Kolesnik K. A., Kablova O. V. The frequency and performance of supercomplete teeth in patients. retrospective analysis of data obtained from dental clinics in Simferopol. *Vyatka Medical Bulletin*. 2021;1(69):52-56.

3. Leco Berrocal M. I., Martín Morales J. F., Martínez González J. M. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:134-138.

4. Alvira-González J., Gay-Escoda C. Non-syndromic multiple supernumerary teeth: meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2012;4(5):361-6. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01111.

5. Anthonappa R. P., King N. M., Rabie A. B. Prevalence of supernumerary teeth based on panoramic radiographs revisited. *Pediatr Dent*. 2013;35(3):257-61.

6. Küchler E. C., Costa A. G., Costa Mde C., Vieira A. R., Granjeiro J. M. Supernumerary teeth vary depending on gender. *Braz Oral Res*. 2011;25(1):76-9. doi: 10.1590/s1806-83242011000100013.

7. Harris E.F, Clark L L. Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008; 134(6):761-7. doi: 10.1016/j.ajodo.2006.12.019.

8. Meighani G., Pakdaman A. Diagnosis and management of supernumerary (mesiodens): a review of the literature. *J Dent (Tehran)*. 2010;7(1):41-9.

9. Doroshenko S. I., Kulginsky E. A., Doroshenko E. V., Voznyuk V. P. Etiology and pathogenesis of supernumerary teeth formation (historical excursus in the study of the issue). *Modern orthodontics*. 2011;1(23):4-6.

10. Anthonappa R. P, King N. M, Rabie A. B. Aetiology of supernumerary teeth: a literature review.

- Eur Arch Paediatr Dent. 2013;14(5):279-88. doi: 10.1007/s40368-013-0082-z.
11. Wang X. P., Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis*. 2011; 49(4):261-77. doi: 10.1002/dvg.20715.
  12. Khandelwal P., Rai A. B., Bulgannawar B., Hajira N., Masih A., Jyani A. Prevalence, Characteristics, and Morphology of Supernumerary Teeth among Patients Visiting a Dental Institution in Rajasthan. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(3):349-356. doi: 10.4103/ccd.ccd\_31\_18.
  13. Fleming P. S., Xavier G. M., DiBiase A. T., Cobourne M. T. Revisiting the supernumerary: the epidemiological and molecular basis of extra teeth. *Br Dent J*. 2010; 208(1):25-30. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1177.
  14. Järvinen E., Tummers M., Thesleff I. The role of the dental lamina in mammalian tooth replacement. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2009; 312(4):281-91. doi: 10.1002/jez.b.21275.
  15. Rajab L. D., Hamdan M. A. Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent*. 2002; 12(4):244-54. doi: 10.1046/j.1365-263x.2002.00366.
  16. Gupta A., Nagar P., Khandeparker R.V, Munjal D., Sethi H. S. Hyperactive Dental Lamina in a 24-Year-old Female - A Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(8):ZE01-4. doi:10.7860/JCDR/2015/14671.6356.
  17. Marya C. M., Kumar B. R. Familial occurrence of mesiodentes with unusual findings: case reports. *Quintessence Int*. 1998;29(1):49-51.
  18. Hyun H. K., Lee S. J., Ahn B. D., Lee Z. H., Heo M. S., Seo B. M., Kim J. W. Nonsyndromic multiple mandibular supernumerary premolars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(7):1366-9. doi: 0.1016/j.joms.2007.08.028.
  19. Massink M. P., Créton M. A., Spanevello F., Fennis W. M., Cune M. S., Savelberg S. M., Nijman I. J., Maurice M. M., van den Boogaard M. J., van Haften G. Loss-of-Function Mutations in the WNT Co-receptor LRP6 Cause Autosomal-Dominant Oligodontia. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):621-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.014.
  20. Petrov R. S., Kurilo L. F., Demikova N. S., Kozlova S. I. Hereditary syndromes, including developmental disorders of the oral cavity. *Clinical and experimental morphology*. 2014;4(12):4-13.
  21. Vekua D. G., Shahsuvarova A. G., Chomaeva F. B., Plotnikova Zh. V. Polyodontics in Genetically Determined Diseases (Literature Review). *Colloquium-journal*. 2019;9-3(33): 31-34.
  22. Doroshenko S. I., Kulginsky E. A. Clinical genetics in orthodontic practice. *Modern orthodontics*. 2015;2(40):25-27.
  23. Korolenkova M.V., Starikova N. V., Udalova N. V. Dental malformations in children with cleft lip and palate and healthy children: similarities and differences in phenotypes. *Pediatric dentistry and prevention*. 2015;2(53):3-5.
  24. Subasioglu A., Savas S., Kucukyilmaz E., Kesim S., Yagci A., Dundar M. Genetic background of supernumerary teeth. *Eur J Dent*. 2015; 9(1):153-158. doi: 10.4103/1305-7456.149670.
  25. Lubinsky M., Kantaputra P. N. Syndromes with supernumerary teeth. *Am J Med Genet A*. 2016;170(10):2611-2616. doi: 10.1002/ajmg.a.37763.
  26. Takahashi M., Hosomichi K., Yamaguchi T., Yano K., Funatsu T., Adel M., Haga S., Maki K., Tajima A. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth occurrence in Japanese individuals. *Hum Genome Var*. 2017;4:16046. doi:10.1038/hgv.2016.46.
  27. Laurikkala J., Kassai Y., Pakkasjärvi L., Thesleff I., Itoh N. Identification of a secreted BMP antagonist, ectodin, integrating BMP, FGF, and SHH signals from the tooth enamel knot. *Dev Biol*. 2003;264(1):91-105. doi:10.1016/j.ydbio.2003.08.011.
  28. Ohazama A., Haycraft C. J., Seppala M., Blackburn J., Ghafoor S., Cobourne M., Martinelli D. C., Fan C. M., Peterkova R, Lesot H, Yoder BK, Sharpe PT. Primary cilia regulate Shh activity in the control of molar tooth number. *Development*. 2009;136(6):897-903. doi: 10.1242/dev.027979.
  29. Yanagita M., Oka M., Watabe T., Iguchi H., Niida A., Takahashi S., Akiyama T., Miyazono K., Yanagisawa M., Sakurai T. USAG-1: a bone morphogenetic protein antagonist abundantly expressed in the kidney. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(2):490-500. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.075.
  30. Murashima-Suginami A., Takahashi K., Kawabata T., Sakata T., Tsukamoto H., Sugai M., Yanagita M., Shimizu A., Sakurai T., Slavkin H. C., Bessho K. Rudiment incisors survive and erupt as supernumerary teeth as a result of USAG-1 abrogation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(3):549-55. doi:10.1016/j.bbrc.2007.05.148.
  31. Murashima-Suginami A., Takahashi K., Sakata T., Tsukamoto H., Sugai M., Yanagita M., Shimizu A., Sakurai T., Slavkin H. C., Bessho K. Enhanced BMP signaling results in supernumerary tooth formation in USAG-1 deficient mouse. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 369(4):1012-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.135.
  32. Kiso H., Takahashi K., Saito K., Togo Y., Tsukamoto H., Huang B., Sugai M., Shimizu A., Tabata Y., Economides A. N., Slavkin H. C., Bessho K. Interactions between BMP-7 and USAG-1 (uterine sensitization-associated gene-1) regulate supernumerary organ formations. *PLoS One*. 2014;9(5):e96938. doi:10.1371/journal.pone.0096938.

33. Arikan V., Cumaogullari O., Ozgul B. M., Oz F. T. Investigation of SOSTDC1 gene in non-syndromic patients with supernumerary teeth. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018; 23(5):e531-e539. doi:10.4317/medoral.22520.



## РОЛЬ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Майлян Э. А.<sup>1</sup>, Эседова А. Э.<sup>2</sup>, Резниченко Н. А.<sup>3</sup>, Румянцева З. С.<sup>3</sup>, Идрисова М. А.<sup>2</sup>, Зяблицев Д. В.<sup>1</sup>,  
Костецкая Н. И.<sup>1</sup>, Ворожко А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, РФ, Республика Дагестан, пл. Ленина, 1, Махачкала, Россия

<sup>3</sup>Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

**For correspondence:** Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergy of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

### Information about authors:

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Esedova A. E., <http://orcid.org/0000-0002-9311-1791>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Rumyantseva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Idrisova M. A., <http://orcid.org/0000-0002-3251-5418>

Zyablitshev D. V., <https://orcid.org/0000-0003-0842-7079>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

Vorozhko A. A., <http://orcid.org/0000-0003-2203-2890>

### РЕЗЮМЕ

Постменопаузальный остеопороз – распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани. По результатам большого количества исследований была определена ключевая роль витамина D в обеспечении метаболизма костной ткани за счет его участия в обмене кальция и фосфора. Кроме того, необходимо указать, что витамин D важен не только для обеспечения костного метаболизма, но и в регуляции других систем, тканей и органов человека, в том числе он оказывает влияние на врожденный и адаптивный иммунитет. К настоящему времени получено достаточно большое количество доказательств участия витамина D в функционировании иммунной системы через регуляцию пролиферации, дифференцировки и активности различных иммунокомпетентных клеток. Доказано, что дефицит витамина обуславливает повышенный синтез провоспалительных цитокинов и уменьшение экспрессии противовоспалительных интерлейкинов. Как следствие, дефицит регуляторного влияния витамина D на механизмы иммунного ответа может быть причиной генерализованного воспалительного и аутоиммунного процессов. Следует учитывать, что постменопаузальный остеопороз является иммуноопосредованным хроническим воспалительным заболеванием. Поэтому недостаток витамина D способствует развитию остеопороза не только путем снижения абсорбции кальция, но и опосредованно через нарушения иммунных механизмов, которые играют центральную роль в патогенезе заболевания скелета у женщин постменопаузального возраста.

**Ключевые слова:** витамин D, иммунные факторы, постменопаузальный остеопороз.

## ROLE OF VITAMIN D IN REGULATION OF IMMUNE FACTORS, PARTICIPATING IN THE PATHOGENESIS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Maylyan E. A.<sup>1</sup>, Esedova A. E.<sup>2</sup>, Reznichenko N. A.<sup>3</sup>, Rumyantseva Z. S.<sup>3</sup>, Idrisova M. A.<sup>2</sup>, Zyablitshev D. V.<sup>1</sup>,

Kostetskaya N. I.<sup>1</sup>, Vorozhko A. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

<sup>2</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

<sup>3</sup>Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

Postmenopausal osteoporosis is a common chronic progressive metabolic systemic skeletal disease characterized by a decrease in mineral density and a violation of the microarchitectonics of bone tissue. According to the results of a large number of studies, the key role of vitamin D (VD) in ensuring the metabolism of bone tissue due to its participation in the exchange of calcium and phosphorus has been determined. In addition, VD plays an important role in the regulation of a number of protein factors involved in the proliferation, differentiation

and apoptosis of various cells of the human body, and also affects innate and adaptive immunity. To date, a sufficiently large amount of evidence has been obtained for the participation of VD in the functioning of the immune system through the regulation of proliferation, differentiation and activity of various immunocompetent cells. It has been proven that VD deficiency causes an increased synthesis of anti-inflammatory cytokines and a decrease in the expression of anti-inflammatory interleukins. As a consequence, the deficiency of the regulatory effect of VD on the mechanisms of the immune response may be the cause of generalized inflammatory and autoimmune processes. Postmenopausal OP is an immuno-mediated, chronic inflammatory disease. Therefore, when prescribing the drug VD in postmenopausal osteoporosis, its properties as an anti-inflammatory modulator should be taken into account, which can improve excessive bone resorption.

**Key words: vitamin D, immune factors, postmenopausal osteoporosis.**

К настоящему времени не остается сомнений в том, что витамин D (VD) играет ключевую роль в обеспечении костного метаболизма. «Солнечный» витамин опосредованно влияет на костную ткань благодаря способности стимулировать абсорбцию кальция и фосфора в тонком кишечнике. Наряду участием в обмене вышеуказанных макроэлементов, VD также и непосредственно способен воздействовать на клетки костной ткани. Благоприятное действие витамина на кость обусловлено наличием его специфических рецепторов (VDR) как в остеобластах, так и остеокластах [4]. Результаты многочисленных исследований позволяют обоснованно утверждать, что VD является кальциотропным гормоном, а прием его препаратов является неотъемлемой частью профилактики и лечения различных заболеваний костной системы, одним из которых является остеопороз.

Необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь вышеуказанными его свойствами. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о свойствах VD. Установлено, что он важен не только для обеспечения костного метаболизма, но и в регуляции других систем, тканей и органов человека, а дефицит витамина ассоциируется с широким спектром заболеваний [3; 7; 13; 15].

VD участвует в регуляции синтеза ряда белковых молекул, обеспечивающих физиологическую пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток различных тканей организма человека. Кроме того, понижение сывороточных концентраций VD (25(OH)D) сочетается со снижением противоопухолевого иммунитета. В связи с этим дефицит витамина увеличивает риск развития широкого спектра онкологических заболеваний. В частности, подтверждена ассоциация нарушений в системе VD с такими заболеваниями как рак молочной железы, шейки матки, эндометрия, яичников, мочевого пузыря, простаты, легких, толстого кишечника, пищевода, желудка, поджелудочной железы, почек и др. [20; 30].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важных эффектах VD на функ-

ционирование сердечно-сосудистой системы [8; 24; 32]. Витамин участвует в регуляции функции клеток эндотелия, гладких мышц сосудов и кардиомиоцитов, обладает мощным ингибирующим действием на секрецию ренина, подавляет синтез участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , IL-6. В связи с этим низкая концентрация 25(OH)D является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, гипертензия).

Дефицит VD сочетается с повышенной восприимчивостью к инфекционным агентам, со склонностью к более тяжелому течению инфекционной патологии [5; 27]. Выявлена роль витаминной недостаточности в развитии аллергии [6; 18; 25; 29] и аутоиммунных заболеваний, к которым относят сахарный диабет I типа, системную красную волчанку, системную склеродермию, ревматоидный артрит, болезнь Крона, рассеянный склероз и др. [16; 33]. Назначение же препаратов VD снижает активность воспалительного, аллергического и аутоиммунного процессов, улучшает состояние больных.

Необходимо отметить, что эффекты VD на различные органы и системы организма человека, в том числе костную систему, реализуются как прямым воздействием на клетки различных тканей, так и опосредованно. Конечно же, определенную долю косвенных эффектов VD осуществляет через регуляцию обмена Ca и фосфора. Вместе с тем, необходимо отметить, что участие VD в патогенезе широкого спектра заболеваний человека опосредовано и его влиянием на иммунную систему.

Первые доказательства возможных иммунорегулирующих свойств витамина D появились около 40 лет назад. В начале 80-х годов прошлого столетия в активированных В- и Т-лимфоцитах, а также в моноцитах периферической крови был обнаружен рецептор витамина D [31]. Наряду с этим в макрофагах была выявлена и активность фермента CYP27B1, который обеспечивает способность клеток к автономному синтезу гормональной формы витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) из

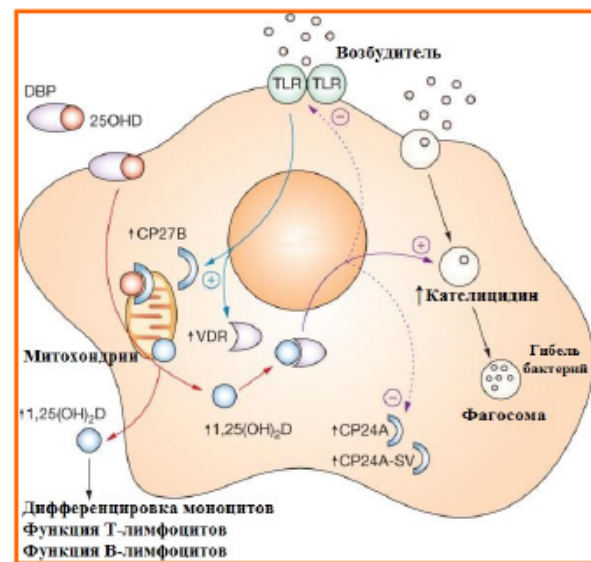
25(OH)D [10]. Это послужило предпосылкой для выполнения большого количества научных исследований, посвященных изучению роли VD в становлении иммунной системы человека, формировании иммунного ответа, развитии иммунопосредованной патологии. Благодаря полученным результатам к настоящему времени уже не остается сомнений в свойствах витамина, определяющих его важное значение в регуляции иммунной реактивности. Необходимо отметить, что эффекты VD многогранны и распространяются на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, на различные иммунокомпетентные клетки и типы иммунного ответа.

Таким образом, благоприятное влияние на иммунную реактивность витамина D опосредовано его воздействием на клетки моноцитарного ряда (моноциты, макрофаги, дендритные клетки), а также на Т и В клетки. При этом VD участвует в их пролиферации и созревании, в регуляции их активности и секреции ими различных факторов, в первую очередь цитокинов [9; 12]. Доказано, что все вышеизложенные иммунокомпетентные клетки несут рецепторы VDR, а также обладают способностью синтезировать важные для метаболизма витамина ферменты, в том числе CYP27B1, CYP24A1 и др. [28]. Поэтому и антигенпредставляющие клетки, и различные типы лимфоцитов способны локально из 25(OH)D синтезировать 1,25(OH)<sub>2</sub>D с участием фермента CYP27B1. Следовательно, клетки иммунной системы могут обеспечивать себя активной формой VD и, более того, контролировать ее чрезмерное образование при помощи фермента CYP24A1, обеспечивающего катаболизм витамина.

Один из механизмов регуляторного влияния VD на врожденный иммунитет заключается в его способности индуцировать образование в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и эпителиальных клетках бета-дефензинов и кателицидина, которые обладают противомикробным действием. В частности, кателицидин вызывает гибель микроорганизмов в аутофагосомах, проявляя активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, а также вирусов и грибов [22].

Транскрипция гена кателицидина (CAMP, cathelicidin antimicrobial peptide) регулируется биологически активной формой VD, а именно 1,25(OH)<sub>2</sub>D, а также его рецептором VDR [17]. Схематическое изображение участия VD в регуляции транскрипции гена CAMP и стимуляции синтеза кателицидина в моноцитах/макрофагах представлено на рисунке 1. Взаимодействие инфекционных агентов с макрофагом через Толл-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptor) приводит к индукции транскрипции в клетке

митохондриального фермента 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и VDR. Вследствие этого в реакции, катализируемой вышеуказанным ферментом, происходит усиление внутриклеточного синтеза из 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) активной гормональной формы VD – 1,25-дигидровитамина D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Молекулы 1,25(OH)<sub>2</sub>D в комплексе с VDR на генном уровне стимулируют экспрессию молекул кателицидина, которые затем транспортируются в фагосомы, где реализуют свои антибактериальные свойства. Важно отметить, что образующийся в макрофагах 1,25(OH)<sub>2</sub>D вызывает и паракринные эффекты – воздействует на функцию моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и тем самым предупреждает их чрезмерную активацию и обеспечивает нормальный цитокиновый баланс.

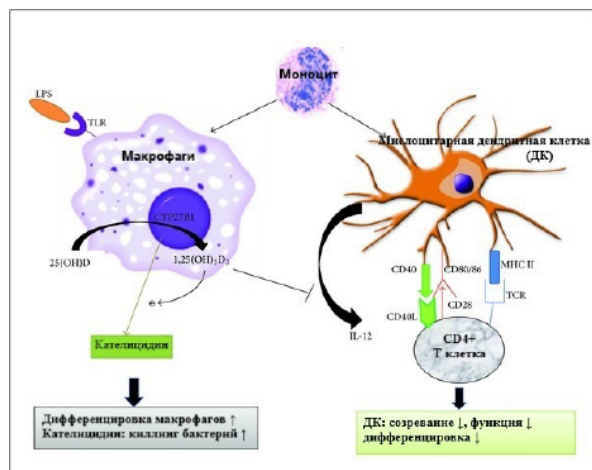


**Рис. 1.** Роль витамина D в синтезе кателицидина в макрофагах (адаптировано по J.S.Adams, M.Hewison, 2008 [11]).

**Примечание:** DBP - витамин-D-связывающий белок; TLR - Толл-подобный рецептор (Toll-like receptor); CYP27B - фермент 1-альфа-гидроксилаза; CYP24A – фермент 24-гидроксилаза.

Помимо моноцитов и макрофагов также и дендритные клетки имеют VDR и обеспечивающие метаболизм витамина D ферменты. В присутствии 1,25(OH)<sub>2</sub>D дендритные клетки демонстрируют снижение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и ко-стимулирующих молекул CD40, CD80, CD86, а также более низкую секрецию провоспалительного цитокина IL-12 [26]. Вследствие этого снижается антигенспецифическая активация и пролиферация Т-клеток, в первую очередь Th1, и продукция ими провоспалительных цитокинов

(рис. 2). Таким образом, VD, усиливая противoinфекционные свойства клеток врожденного иммунитета, обеспечивает и более толерогенный профиль иммунного ответа, предупреждая воспалительные и аутоиммунные нарушения.



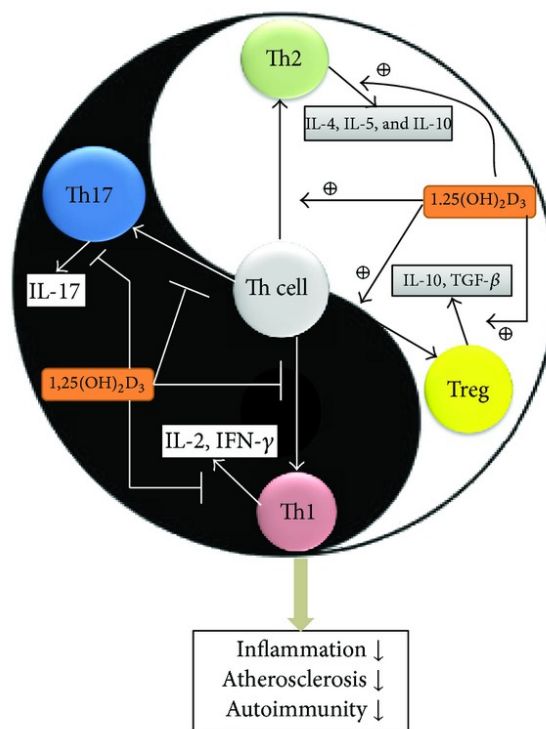
**Рис. 2.** Эффекты 1,25(OH)2D на клеточные факторы врожденного иммунитета – моноциты, макрофаги и дендритные клетки (адаптировано по С.L.Lang и соавт., 2014 [26]).

**Примечание:** LPS – липополисахариды; TLR – Толл-подобный рецептор; IL-12 – интерлейкин 12; MHC II – антигены главного комплекса гистосовместимости II класса; TCR – Т клеточный рецептор; CD40L – лиганд CD40.

VD играет важную роль в обеспечении не только врожденного, но и адаптивного иммунитета [9]. Экспрессия VDR покоящимися лимфоцитами очень низка. Однако при активации и пролиферации Т- и В- лимфоциты значительно усиливают продукцию вышеуказанного рецептора, что обуславливает возрастание регулирующего эффекта на них VD.

VD способствует дифференцировке наивных Т клеток с превалированием образования Th2 над Th1 (рис. 3). Это приводит к ограничению потенциального повреждения тканей, которое связано с иммунными клетками Th1 [1, 9, 15, 16, 23, 28, 34].

В экспериментах показано, что кальцитриол и его аналоги ингибируют секрецию провоспалительных цитокинов клетками Th1 (IL-2, IFN-γ, TNF-α), Th9 (IL-9) и Th22 (IL-22) и обуславливают повышение продукции противовоспалительных цитокинов клетками Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). 1,25(OH)2D3 значительно увеличивает экспрессию генов регуляторных Т клеток (Treg), что сопровождается увеличением секреции противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-β. Недавние исследования показали, что и 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), и 1,25-дигидровитамин D



**Рис. 3.** Роль 1,25(OH)2D в регуляции Т лимфоцитов (адаптировано по С.L.Lang и соавт., 2014 [26]).

**Примечание:** Th cell – Т хелперы наивные; Th1, Th2, Th17 – Т хелперы 1-го, 2-го и 17-типов соответственно; Treg – Т клетки регуляторные; IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-17 – интерлейкины 2, 4, 5, 10 и 17 соответственно; INF-γ – интерферон гамма; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета.

(1,25(OH)2D) являются мощными ингибиторами дифференцировки клеток Th17, подавляя синтез матричной РНК IL-17 и уменьшая экспрессию IL-17, IFN-γ и IL-21 [9; 12; 19].

Кроме того, VD способствует предотвращению чрезмерной активации CD8+ клеток, врожденных лимфоидных клеток I типа (ILC-I), γδТ клеток, В лимфоцитов, что сопровождается снижением выработки ими провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α, а также продукции антител [16].

Таким образом, 1,25(OH)2D способен активно регулировать функцию клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета, влиять на характер, интенсивность и тип иммунного ответа. При этом следует обратить внимание на то, что главным его эффектом воздействия на различные иммунокомпетентные клетки является развитие толерантности, снижение воспалительного и аутоиммунного компонентов иммунного ответа (рис. 4).

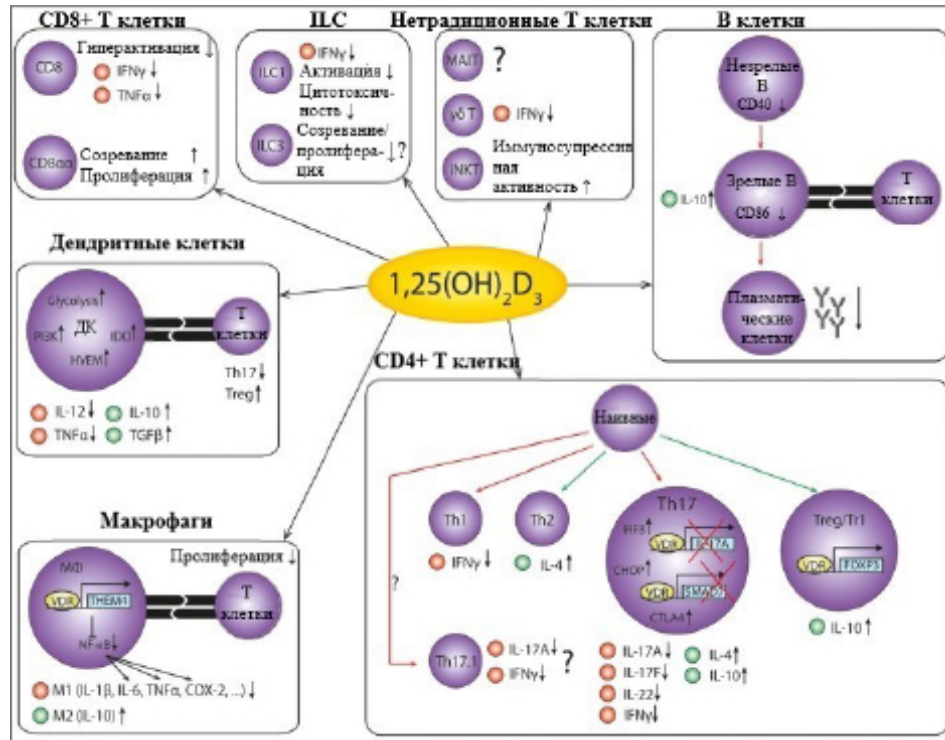


Рис. 4. Эффекты 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> на иммунокомпетентные клетки (адаптировано по W.Dankers и соавт., 2017 [16]).

**Примечание:** ILC – врожденные лимфоидные клетки; IL – интерлейкин; INF-γ – интерферон гамма; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; TNF-α – фактор некроза опухолей альфа; Th1, Th2, Th17 – Т хелперы 1-го, 2-го и 17-типов соответственно; Treg – Т клетки регуляторные; M1 и M2 – типы макрофагов.

Необходимо отметить, что большая часть вышеизложенных фактов, указывающих на регуляторную роль VD в иммунном ответе, получена в экспериментах *in vitro* на культурах тканей лабораторных животных или человека. К настоящему времени еще не все из выявленных таким образом эффектов витамина нашли подтверждение *in vivo*. Вместе с тем, в многочисленных исследованиях [14], проведенных как среди здоровых лиц различного пола и возраста, так и пациентов с различной патологией, установлено, что дефицит VD сопровождается возрастанием сыровоточных показателей ряда воспалительных маркеров (С-реактивный белок, IL-6, IL-12, TNF-α и др.), а прием препаратов витамина приводит к снижению их уровней. Поэтому дефицит VD, обуславливая воспалительный и аутоиммунный процессы, может быть одной из этиопатогенетических причин развития иммунозависимых, воспалительных заболеваний, в частности аутоиммунной патологии, а также остеопороза [12; 14].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, к настоящему времени получено достаточно большое количество дока-

зательств участия VD в функционировании иммунной системы через регуляцию пролиферации, дифференцировки и активности различных иммунокомпетентных клеток. Доказано, что дефицит VD обуславливает повышенный синтез провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF-α, IL-9, IL-17 и др.) и уменьшение экспрессии противовоспалительных интерлейкинов (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 и др.). Как следствие, дефицит регуляторного влияния VD на механизмы иммунного ответа может быть причиной генерализованного воспалительного и аутоиммунного процессов. Известно, что остеопороз, в том числе постменопаузальный, является иммуноопосредованным хроническим воспалительным заболеванием [2]. Поэтому роль дефицита VD в развитии данной патологии костной системы, по всей видимости, не ограничивается только лишь нарушением абсорбции Ca и фосфора и снижением интенсивности прямых благоприятных воздействий витамина на остециты, остеобласты и остеокласты. Возможно, развитие остеопороза опосредовано также и обусловленными дефицитом VD иммунными, воспалительными изменениями у женщин постменопаузального возраста. В связи с этим

при назначении препаратов VD пациентам с постменопаузальным остеопорозом необходимо учитывать и его свойства как противовоспалительного модулятора, способного ингибировать чрезмерную резорбцию кости [21].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванцова Н. Л., Белякова А. Г., Дмитриевская М. И., Мельникова В. М., Полевик И. В. Участие активного метаболита витамина D в качестве иммуномодулятора гуморального и клеточного иммунного ответа. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20(3):152-158.

2. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Минович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. Таврический медико-биологический вестник. 2020;23(1):133-139.

3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник. 2017;2:30-40.

4. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. Медицинский вестник Юга России. 2017;1:12-20.

5. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противоинфекционного иммунитета. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016;6(4):75-82.

6. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017;5(254):22-32.

7. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблемы остеологии. 2014;17(3):22-28.

8. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015;1:43-51.

9. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология. 2014;16(6):499-530.

10. Adams J.S., Sharma O.P., Gacad M.A. et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. J. Clin. Invest. 1983;72(5):1856-1860.

11. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716.

12. Bellavia D., Costa V., De Luca A., Maglio M., Pagani S., Fini M., Giavaresi G. Vitamin D Level Between Calcium-Phosphorus Homeostasis and Immune System: New Perspective in Osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2016. doi: 10.1007/s11914-016-0331-2.

13. Caccamo D., Ricca S., Currò M., Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. Int J Mol Sci. 2018;19(3). pii: E892. doi: 10.3390/ijms19030892.

14. Cannell J.J., Grant W.B., Holick M.F. Vitamin D and inflammation. Dermatoendocrinol. 2015;6(1): e983401. doi: 10.4161/19381980.2014.983401.

15. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. Nutrients. 2015;7(4):3011-21. doi: 10.3390/nu7043011.

16. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.

17. Dixon B.M., Barker T., McKinnon T. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. BMC Res. Notes. 2012;5:575. doi: 10.1186/1756-0500-5-575.

18. Douros K., Boutopoulou B., Fouzas S., Loukou I. Asthma and Allergy «Epidemic» and the Role of Vitamin D Deficiency. Adv Exp Med Biol. 2017;996:169-183. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_14.

19. Fawaz L., Mrad M.F., Kazan J.M., Sayegh S., Akika R., Houry S.J. Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation. Clin Immunol. 2016;166-167:59-71. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.011.

20. Grant W.B. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. Anticancer Res. 2018;38(2):1121-1136.

21. Hou Y.C., Wu C.C., Liao M.T., Shyu J.F., Hung C.F., Yen T.H., Lu C.L., Lu K.C. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. Clin Chim Acta. 2018;484:179-191. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.035.

22. Kamen D.K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J. Mol. Med. (Berl). 2010;88(5):441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9

23. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9276380. doi: 10.1155/2018/9276380.

24. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens.* 2018;24:9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4.

25. Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12). pii: E789.

26. Lang C.L., Wang M.H., Chiang C.K., Lu K.C. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinol.* 2014;2014:105456. doi: 10.1155/2014/105456.

27. Lang P.O., Aspinall R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. *Clin Ther.* 2017;39(5):930-945. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004.

28. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep.* 2014;6:118. doi: 10.12703/P6-118.

29. Morgan K.A., Mann E.H., Young A.R., Hawrylowicz C.M. ASTHMA - comparing the impact of vitamin D versus UVR on clinical and immune parameters. *Photochem Photobiol Sci.* 2017;16(3):399-410. doi: 10.1039/c6pp00407e.

30. Moukayed M., Grant W.B. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):167-182. doi: 10.1007/s11154-017-9415-2.

31. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181-1183.

32. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039-1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.

33. Sintzel M.B., Rametta M., Reder A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018;7(1):59-85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4.

34. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.

35. Wang H., Chen W., Li D., Yin X., Zhang X., Olsen N., Zheng S.G. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8(3):346-353. doi: 10.14336/AD.2016.1021.

## REFERENCES

1. Ivantsova N. L., Belyakova A. G., Dmitrievskaya M. I., Melnikova V. M., Polevik I. V. Participation of the active metabolite of vitamin D as an immunomodulator of humoral and cellular immune response. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2017;20(3):152-158. (In Russ.)

2. Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G. et al. The role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2020;23(1):133-139. (In Russ.)

3. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association of polymorphism of vitamin D system genes with certain human diseases. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2017;2:30-40. (In Russ.)

4. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Regulation of bone metabolism by vitamin D. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017;1:12-20. (In Russ.)

5. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The role of vitamin D in the regulation of anti-infectious immunity. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2016;6(4):75-82. (In Russ.)

6. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Extraskeletal effects of vitamin D: role in pathogenesis of allergic diseases. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2017;5(254):22-32. (In Russ.)

7. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. The main extraskeletal effects of vitamin D. *Problems of osteology.* 2014;17(3):22. (In Russ.)

8. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A., Maylyan D.E. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Pain. Joints. Spine.* 2015;1:43-51. (In Russ.)

9. Snopov S.A. Mechanisms of action of vitamin D on the immune system. *Medical immunology.* 2014;16(6):499-530. (In Russ.)

10. Adams J.S., Sharma O.P., Gacad M.A. et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 1983;72(5):1856-1860.

11. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmet0716.

12. Bellavia D., Costa V., De Luca A., Maglio M., Pagani S., Fini M., Giavaresi G. Vitamin D Level Between Calcium-Phosphorus Homeostasis and Immune System: New Perspective in Osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2016. doi: 10.1007/s11914-016-0331-2.

13. Caccamo D., Ricca S., Currò M., Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of

- New Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3). pii: E892. doi: 10.3390/ijms19030892.
14. Cannell J.J., Grant W.B., Holick M.F. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol.* 2015;6(1): e983401. doi: 10.4161/19381980.2014.983401.
15. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015;7(4):3011-21. doi: 10.3390/nu7043011.
16. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol.* 2017;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
17. Dixon B.M., Barker T., McKinnon T. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Res. Notes.* 2012;5:575. doi: 10.1186/1756-0500-5-575.
18. Douros K., Boutopoulou B., Fouzas S., Loukou I. Asthma and Allergy «Epidemic» and the Role of Vitamin D Deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:169-183. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5\_14.
19. Fawaz L., Mrad M.F., Kazan J.M., Sayegh S., Akika R., Khoury S.J. Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation. *Clin Immunol.* 2016;166-167:59-71. doi: 10.1016/j.clim.2016.02.011.
20. Grant W.B. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res.* 2018;38(2):1121-1136.
21. Hou Y.C., Wu C.C., Liao M.T., Shyu J.F., Hung C.F., Yen T.H., Lu C.L., Lu K.C. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clin Chim Acta.* 2018;484:179-191. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.035.
22. Kamen D.K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med. (Berl).* 2010;88(5):441-450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9
23. Khammissa R.A.G., Fourie J., Motswaledi M.H., Ballyram R., Lemmer J., Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9276380. doi: 10.1155/2018/9276380.
24. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens.* 2018;24:9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4.
25. Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12). pii: E789.
26. Lang C.L., Wang M.H., Chiang C.K., Lu K.C. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinol.* 2014;2014:105456. doi: 10.1155/2014/105456.
27. Lang P.O., Aspinall R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. *Clin Ther.* 2017;39(5):930-945. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.004.
28. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep.* 2014;6:118. doi: 10.12703/P6-118.
29. Morgan K.A., Mann E.H., Young A.R., Hawrylowicz C.M. ASTHMA - comparing the impact of vitamin D versus UVR on clinical and immune parameters. *Photochem Photobiol Sci.* 2017;16(3):399-410. doi: 10.1039/c6pp00407e.
30. Moukayed M., Grant W.B. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):167-182. doi: 10.1007/s11154-017-9415-2.
31. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181-1183.
32. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039-1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
33. Sintzel M.B., Rametta M., Reder A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 2018;7(1):59-85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4.
34. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
35. Wang H., Chen W., Li D., Yin X., Zhang X., Olsen N., Zheng S.G. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8(3):346-353. doi: 10.14336/AD.2016.1021.



## НЕОБХОДИМОСТЬ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Ряпова Э. И., Довгань М. А.

*Кафедра акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Попова-Петросян Елена Валериевна, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elena-krwm@mail.ru

**For correspondence:** Popova-Petrosyan E.V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krwm@mail.ru

### Information about authors:

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Dovgan A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7833-2302>

Ryapova E. I., <https://orcid.org/0000-0003-3187-220X>

Dovgan M. A., <http://orcid.org/0000-0002-4657-637X>

### РЕЗЮМЕ

Эндометриоз является довольно широко распространённым полиэтиологическим дисгормональным гинекологическим заболеванием, которое характеризуется разрастанием клеток внутренней слизистой оболочки матки вне пределов основного слоя. Решение вмешаться и оперативно ликвидировать очаги эндометриоза чаще всего приносит наиболее позитивные результаты как основной этап, ведущий к стойкой ремиссии. Спектр показаний к оперативному вмешательству достаточно широк: в малом тазу возникли хронические болевые ощущения, больная безуспешно борется с бесплодием, возникают эндометриоидные кисты, болезнь привела к сбою функций, сдавив или поразив ткани соседствующих органов.

В статье рассмотрены вопросы необходимости оперативного лечения эндометриоза в репродуктивном периоде.

**Ключевые слова:** оперативное лечение эндометриоза, репродуктивный период.

## THE NEED FOR SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN THE REPRODUCTIVE PERIOD

Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Ryapova E. I.

*Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

Endometriosis is a fairly widespread polyetiologically dysgynestical gynecological disease, which is characterized by the proliferation of cells of the inner lining of the uterus outside the main layer. The use of surgical intervention in practice is the main stage in the treatment of endometriosis. Indications for surgical intervention are the presence of chronic pelvic pain, endometrioid cysts or infertility, compression or damage to adjacent organs with a violation of their functioning.

The article discusses the need for surgical treatment of endometriosis in the reproductive period.

**Key words:** operative treatment of endometriosis, reproductive period.

Эндометриоз является внутренней слизистой оболочкой, выстилающей полость матки и обильно снабжающаяся кровеносными сосудами, обладая при этом повышенной чувствительностью к гормональным изменениям в женском организме. Факторы риска развития патологических пролиферативных изменений слизистой оболочки матки включают в себя хроническую ановуляцию, гормонально активные опухоли яичников, нарушение жирового обмена, сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга, синдром поликистозных яичников и другие состояния, вызванные резистентностью к инсулину. Помимо всего прочего, явная гиперплазия эндометрия способствуют нарушения рецепции тканей, иммунного статуса,

патология щитовидной железы и гепатобилиарной системы [4].

На сегодняшний день практическая гинекология рассматривает проявления эндометриоза как проблему с высочайшей актуальностью, сложность и многообразие которой еще не позволяют прийти к однозначному ответу. Позитивная динамика интереса обусловлена тенденцией эндометриальных клеток проявлять гиперпластические свойства [11]. При этом серьезные опасения специалистов вызывает то, что патологический процесс всё чаще рецидивирует, течёт значительно тяжелее и длительнее, крайне сложен для диагностики из-за отсутствия патогномоничных признаков, сложно поддается диагностике и дифферен-

цировке от других заболеваний гинекологической сферы. Для курирующего специалиста очень затруднительно подобрать схему лечения. Процесс относится к пролиферативным, из-за чего заболевание в условиях запущенности без должной терапии часто представляет собой фон для активного формирования раковых клеток эндометрия [18].

Эндометриоз может проникать в окружающие ткани и органы, а затем разрушать их. Эндометриоз также может распространяться на кровеносные и лимфатические сосуды, что означает, что он может давать метастазы. Метод хирургического лечения эндометриоза по заслугам назван фундаментальным, кардинально устраняющим патологические очаги. Его значимость особенно возросла с широким внедрением малоинвазивного инструментария. Операцию рекомендуется откладывать или наоборот, настоятельно рекомендовать, с учётом возраста пациентки. Метод операции является излишне радикальным, если пациентка не вошла в период менопаузы, создаёт стойкость синдрома бесплодия, хотя продуктивный период не завершился, ускоряет финал пременопаузы. Не исключено, что в отдельных случаях метод признается недостаточно эффективным, если тактика вмешательства не учла всех особенностей [17].

Многоцелевая терапия эндометриоза ещё находится в стадии разработки и не сформирована как метод, где учитываются разнообразие клиники, репродуктивный период пациентки, стаж патологического процесса, глубину пораженных тканей. Закономерно, что вопрос требует фокусироваться на том, как развитие болезни ускоряется или тормозится с учётом всех взаимосвязанных с процессом и между собой факторов патогенеза. Сегодня научное сообщество пришло к тому, что на современном этапе преждевременно заявить о возможности назначить на 100% эффективный курс этиопатогенетической терапии эндометриоза. Такая тревожная ситуация не дает возможности гарантировать стабильность отсутствия рецидивов [16].

Патогенетические факторы объединены в единый механизм, имеющий несомненное множество таких очагов, давление на которые приводит к эндометриозу, но терапия монопрепаратом показала характер неэффективной, чтобы закрепить стойкость клинического эффекта. Признаем индивидуальность любого из клинических случаев, где однозначно целесообразно компилировать методы, выстраивая на временной кривой в зависимости с диагностическими протоколами обследования и жалобами пациентки [7].

Важно принимать во внимание показания и противопоказания к проведению консервативного и оперативного лечения, вопросы выбора до-

ступа, объем необходимого оперативного вмешательства, а также самые значимые принципы инфузионно-трансфузионной терапии. При наличии показаний к оперативному вмешательству обязательно обсуждается доступ, объем операции, последующая схема поддерживающей терапии [1].

Необходимость оперативного лечения эндометриоза в репродуктивном периоде представлена:

- присутствием противопоказаний к гормональной терапии;
- индивидуальной непереносимостью медикаментозных средств;
- отсутствием должной эффективности при терапии;
- неадекватной эффективностью терапии в течение полугода;
- невозможность остановки процесса без оперативного лечения;
- невозможностью купировать симптомы без оперативного лечения;
- наличием крупных очаговых поражений;
- в яичниках подтверждено наличие кистозных образований эндометриодной природы, тяжестью свыше II стадии;
- органы малого таза пострадали из-за осложнений и тяжести патологического процесса, из-за чего была нарушена норма анатомии на органном уровне;
- из-за распространения очагов эндометриоза и тяжести течения осложнения стали причиной дисфункции отделов толстого кишечника, мочепузырной стенки, каналов мочеточников, а также почечной паренхимы;
- диагностирована спаечная болезнь, распространившаяся по трубам
- до ампулы и поразившая эти отделы;
- присутствием ретроцервикального эндометриоза;
- наличием диффузного или узлового аденомиоза;
- совокупностью аденомиоза и миомы матки;
- эндометриозом пупочной области;
- эндометриозом послеоперационного рубца;
- совокупностью эндометриоза и рядом аномалий в развитии половых органов;
- выраженным болевым синдромом, не купируемым посредством анальгетиков;
- отдельными формами стойкого бесплодия [19].

Допустимо применение консервативного и радикального хирургического лечения. В первом случае рассматривается применение органосохраняющих операций с удалением очагов поражения при условии сохранения матки с яичниками [3].

Если хирургическое вмешательство будет иметь формат консервативного, устраняются возникшие очаги эндометриоза, путем иссечения патологической ткани из пораженных органов, удаление кистозных образований с эндометриоидным содержимым, рассекаются спайки, а также нужно восстановить в полости малого таза для всех пораженных органов норму анатомического строения. Стойкость бесплодия, причиной которого стал эндометриоз, более успешно излечивается хирургически, тогда как прием гормонов в курсах соответствующей терапии показывает более низкие показатели эффективности. Консервативные методы предполагают, что хирург вмешается лапароскопически или с использованием классической абдоминальной хирургии, иссекая эндометриоидные очаги в наиболее полном объеме [15].

Применение лапароскопа для хирургического вмешательства позиционируется как самый предпочтительный из методов, при этом не учитывается, насколько тяжело и глубоко распространился эндометриоз. Такие широкие возможности возникают из-за проведения вмешательства под визуальным контролем, использования высококачественной оптической системы, обоснованности минимума вмешательств при иссечении тканей, отсутствии шва, который удлиняет период реабилитации у лапаротомированных пациенток [20].

Однако выбор лапаротомии является однозначным, если:

- эндометриоз распространён, представлен комбинированной формой;
- течёт длительно и упорно, неоднократно и быстро рецидивирует;
- не удается излечить бесплодие;
- очаги распространились на лежащие неподалеку органы;
- как минимум одно кистозное образование эндометриоидной природы характеризуется значительными размерами;
- у пациентки, помимо эндометриоза, диагностированы другие отклонения репродуктивной сферы.

Ещё одним показанием к лапаротомии является невозможность получить доступ к участку чисто технически из-за ограниченности потенциала лапароскопа [14].

Признать, что женщину показано подвергнуть радикальному хирургическому вмешательству, резонно в тех случаях, если:

- пересечен рубез сорокалетия;
- консервативная терапия у хирурга-гинеколога при условии её консервативности не была эффективной;
- патологический процесс находится в фазе стремительного прогресса;

- эндометриоз принял характер эндоцервикального и дополнился аденомиозом, из-за чего ни один из гормональных препаратов не позволяет устранить симптомы заболевания.

Если на шейке матки и в канале не выявлены изменения, матка ампутируется над влагалищем. Но более серьезные операции проводят, если патология спустилась в цервикальный канал и распространилась на шеечную область [9].

Основными задачами при лечении больных с эндометриозом в репродуктивном возрасте являются выполнение своевременной диагностики с удалением очаговых изменений в виде эндометриоидных поражений и уменьшением степени интенсивности болевого синдрома [8].

Признаем, что теория и практика гинекологии к сегодняшнему дню определились с обоснованиями того, что матка как орган с выявленным пролиферативным процессом, требует комплексности в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозе. Обязательно, чтобы специалист получил протокол инструментальных обследований, изучил данные клинической морфологии, взвешенно подошёл к альтернативе применить молекулярно-биологическое или морфологическое исследование материала, который был получен при биопсии или хирургическим путем [12].

Клиническая практика недавно обогатилась возможностью определить пролиферацию тканей из очага эндометриоза по соответствующим маркерам. С этой целью назначается морфологический анализ. В итоге диагностика даёт точные и объективные данные о том, развиваются ли в эндометриальных очагах гиперпластические процессы, назревает ли опухолевое образование, а данные лягут в основу рационально выбранного решения, персонально ориентирующегося на женщину. Специалист получает возможность излечить патологию с целью не нанести вреда репродуктивной функции, оставить возможность деторождения, ликвидировать бесплодие [5].

Впервые выявленный эндометриоз пролечивается медикаментозно, а длительность терапии ограничивают курсом в 3 месяца. Период гормонального лечения необходим, чтобы определить, насколько эффективными окажутся гормоны, есть ли смысл провести замену препарата или настоять на вмешательстве хирурга.

Важно учитывать, что при временном снижении болевой симптоматики при эндометриозе, зачастую происходит несвоевременное, отсроченное оперативное вмешательство [10].

Стадия заболевания может быть определена лапароскопическим путем, если предварительно не производилась лапаротомия. Данная потребность возникает, если диагностирован рак. Все

пациентки с гиперплазией, которым выполняется «этапная» лапаротомия с экстренным интраоперационным гистологическим исследованием в условиях определения глубины инвазии в миометрий, должны помнить о том, что с таким подходом связаны ситуации с увеличением финансовых затрат и с большим количеством диагностических ошибок. Значимы топографоанатомические особенности, обладающие определенной ролью для практикующих хирургов в плане выстраивания прогноза оперативного вмешательства [6].

К данному моменту лучевые методы исследования органов малого таза не смогут заменить точную и тщательную хирургическую стадию. Поэтому для принятия сложных решений в случае неожиданного обнаружения рака в хирургическом материале сразу после гистерэктомии желательно проконсультироваться у гинеколога-онколога. При этом, значимым фактором является оценка предыдущих оперативных вмешательств по поводу выявленной гинекологической патологии [2].

Для женщин, которые хотят сохранить репродуктивную функцию, отказываются от гистерэктомии или имеют сопутствующие заболевания, которые являются противопоказаниями к гистерэктомии, в настоящее время наиболее предпочтительно назначить терапию гормонопрепаратами. Как безальтернативный выбор нередко называют препарат мегестрол 160 мг / сутки, остановиться на котором резонно, несмотря на течение патологии с высокой степенью тяжести. Пока не ясно, должно ли лечение быть непрерывным или циклическим, но теоретически преимущество последнего связано с обновлением эндометрия из-за кровотечения, вызванного отменой прогестерона. После того, как будет проведено оперативное лечение эндометриоза в репродуктивном периоде, при разных формах эндометриоза пациенткам, которые не планируют беременность, показано в обязательном порядке назначение продолжительной гормональной терапии до срока планирования беременности или до наступления возраста менопаузы [8].

Таким образом, можно сделать вполне обоснованный вывод, что степень сложности хирургического вмешательства в настоящее время очень часто недооценивается. Из-за достаточно высокого уровня сложности диагностики и разного уровня подготовки патологов и гинекологов тактика принятия решений во время операции, а именно определение общего объема вмешательства, если исследовался только материал в экспресс-формате в гистологической лаборатории, еще не показывала безукоризненно идеального результата. Логично, что для многих случаев зло-

качественность образования подтвердится только после операции [13].

Сегодня большинство исследователей сходятся на том, что нельзя снимать с повестки дня современной гинекологии неразрешенности проблемы поиска методики эффективного лечения эндометриоза. Это обусловлено растущей выявляемостью заболевания, отрицательным воздействием на уровень репродуктивной функции, ухудшение показателей здоровья и жизни женского населения. Современная тактика при выявлении эндометриоза рекомендует не страшиться хирургического вмешательства и дополнить его медикаментозной терапией. Возможность дальнейшего деторождения из-за молодого возраста пациентки формулирует приоритетность консервативных методов, так как эндометриоз в отдельных случаях под воздействием курса гормонотерапии показывает стабильность ремиссии, уменьшается число очагов, восстанавливается фертильность, а операция откладывается на неопределенно удаленное будущее.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:399-415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
2. Bolliga K., Drobnisb E., Hsueh A. Endometriosis-associated infertility in the «EIVF» database. *Fertility and Sterility.* 2018;4(110):382.
3. Cecchino G.N., García-Velasco J.A. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2018;30(4):223-228. doi: 10.1097/GCO.0000000000000464.
4. De Freitas Fonseca M., Aragao L.C., Sessa F.V., Dutra de Resende J.A., Crispi C.P. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2018;61(5):605-614. doi: 10.5468/ogs.2018.61.5.605.
5. Dai Y. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod. Health.* 2018;15(1):82. doi: 10.1186/s12978-018-0506-7.
6. Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1109-1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.

7. Hemmert R., Schliep K.C, Willis S. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2019;33(1):19-25. doi: 10.1111/ppe.12516
8. Hudelist G., Tammaa A., Aas-Eng M.K. Outcome of sonography-based minimally invasive surgery for deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder - a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(3):277-284. doi: 10.1111/aogs.13279.
9. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-324. doi: 10.1093/humrep/dew293.
10. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Candiani M., Somigliana E., Viganò P., Vercellini P. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur Urol.* 2017;71(5):790-807. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.015.
11. Lusuardi L., Hager M., Sieberer M., Schatz T., Kloss B., Hruby S., Jeschke S., Janetschek G. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2017;80(5):1033-1038. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.036
12. Nezhat C., Li A., Falik R., et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023.
13. Montenegro M.L., Bonoche C.M., Meola J. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reproductive Sciences.* 2019;26(6):785-793. doi: 10.1177/1933719118799205.
14. Rabischong B., Botchorishvili R., Bourdel N. Nerve sparing techniques in deep endometriosis surgery to prevent urinary or digestive functional disorders: Techniques and results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):309-313. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.031.
15. Raimondo D., Mabrouk M., Zannoni L., Arena A., Zanello M., Benfenati A., Moro E., Paradisi R., Seracchioli R. Severe ureteral endometriosis: frequency and risk factors. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):257-260. doi: 10.1080/01443615.2017.1349083.
16. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. 2019;23(8):1-28. doi: 10.12688/f1000research.14817.1.
17. Seyer-Hansen M., Egekvist A., Forman A., Riiskjaer M. Risk of bowel obstruction during in vitro fertilization treatment of patients with deep infiltrating endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(1):47-52. doi: 10.1111/aogs.13253.
18. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Tsioulou P. Dilemmas regarding the management of endometriosis-related infertility. *Annals of Research Hospitals.* 2019;6(3):1-7. doi: 10.21037/arh.2019.01.05.
19. Tompsett J. Ultrasound-Based Endometriosis Staging System: Validation Study to Predict Complexity of Laparoscopic Surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019;26(3):477-483. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.022.
20. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018;16(2):1043-1051. doi: 10.3892/etm.2018.6307.

## REFERENCES

1. Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:399-415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
2. Bolliga K., Drobnis E., Hsueh A. Endometriosis-associated infertility in the «EIVF» database. *Fertility and Sterility.* 2018;4(110):382.
3. Cecchino G.N., García-Velasco J.A. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2018;30(4):223-228. doi: 10.1097/GCO.0000000000000464.
4. De Freitas Fonseca M., Aragao L.C., Sessa F.V., Dutra de Resende J.A., Crispi C.P. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2018;61(5):605-614. doi: 10.5468/ogs.2018.61.5.605.
5. Dai Y. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod. Health.* 2018;15(1):82. doi: 10.1186/s12978-018-0506-7.
6. Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1109-1125. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.
7. Hemmert R., Schliep K.C, Willis S. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2019;33(1):19-25. doi: 10.1111/ppe.12516
8. Hudelist G., Tammaa A., Aas-Eng M.K. Outcome of sonography-based minimally invasive surgery for deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder - a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(3):277-284. doi: 10.1111/aogs.13279.

9. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-324. doi: 10.1093/humrep/dew293.
10. Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Candiani M., Somigliana E., Vigano P., Vercellini P. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur Urol.* 2017;71(5):790-807. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.015.
11. Lusuardi L., Hager M., Sieberer M., Schatz T., Kloss B., Hruby S., Jeschke S., Janetschek G. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2017;80(5):1033-1038. doi: 10.1016/j.urology.2012.07.036
12. Nezhat C., Li A., Falik R., et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.023.
13. Montenegro M.L., Bonochoer C.M., Meola J. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. *Reproductive Sciences.* 2019;26(6):785-793. doi: 10.1177/1933719118799205.
14. Rabischong B., Botchorishvili R., Bourdel N. Nerve sparing techniques in deep endometriosis surgery to prevent urinary or digestive functional disorders: Techniques and results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):309-313. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.031.
15. Raimondo D., Mabrouk M., Zannoni L., Arena A., Zanello M., Benfenati A., Moro E., Paradisi R., Seracchioli R. Severe ureteral endometriosis: frequency and risk factors. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):257-260. doi: 10.1080/01443615.2017.1349083.
16. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. 2019;23(8):1-28. doi: 10.12688/f1000research.14817.1.
17. Seyer-Hansen M., Egekvist A., Forman A., Riiskjaer M. Risk of bowel obstruction during in vitro fertilization treatment of patients with deep infiltrating endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(1):47-52. doi: 10.1111/aogs.13253.
18. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Tsioulou P. Dilemmas regarding the management of endometriosis-related infertility. *Annals of Research Hospitals.* 2019;6(3):1-7. doi: 10.21037/arh.2019.01.05.
19. Tompsett J. Ultrasound-Based Endometriosis Staging System: Validation Study to Predict Complexity of Laparoscopic Surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019;26(3):477-483. doi: 10.1016/j.jmig.2018.05.022.
20. Vassilopoulou L., Matalliotakis M., Zervou M.I. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018;16(2):1043-1051. doi: 10.3892/etm.2018.6307.