

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

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 26	№ 2	Volume 26
--------	-----	-----------

2023

«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
И. И. Фомочкина

Заместитель главного редактора
А. А. Биркун

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, 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», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
tmbv_ma@mail.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 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученых степеней доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.9. – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.23. – Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24. – Неврология (медицинские науки);
- 3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки);
- 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки);
- 3.1.29. – Пульмонология (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
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
(протокол № 7 от 25.05.2023 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 1998 году. Издается 4 раза в год.

© ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Волкодав О. В., Зинченко С. А., Самочерных К. А. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МОЗГА И ЛИКВОРНЫХ КОММУНИКАЦИЙ ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	5
Volkodav O. V., Zinchenko S. A., Samochernykh K. A. ASSESSMENT OF THE BRAIN CONDITION AND CEREBROSPINAL FLUID COMMUNICATION IN HYDROCEPHALUS IN PREMATURE INFANTS	5
Крадинов А. И., Крадинова Е. А., Кубышкина М. А., Тельнов Р. Ю., Кубышкин В. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ РЕГИОНАХ	11
Kradinov A. I., Kradinova E. A., Kubyshkina M. A., Telnov R. Yu., Kubyshkin V. A. CHARACTERISTICS OF RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT AND FORM OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN NEW RUSSIAN REGIONS.....	11
Рымаренко Н. В., Лагунова Н. В., Сизова О. А., Рыбалко О. Н., Марчукова А. Ю., Вяльцева Ю. В. КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИМИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ	19
Rymarenko N. V., Lagunova N. V., Sizova O. A., Rybalko O. N., Marchukova A. Yu., Vyal'tseva Yu. V. CATAMNESTIC OBSERVATION OF CHILDREN UNDER ONE YEAR OLD WHO SUFFERED FROM COVID-19 IN THE REPUBLIC OF CRIMEA	19
Фоломеева Л. И., Ильченко Ф. Н., Семенов Ю. А. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АБДОМИНОПТОЗА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	27
Folomeeva L. I., Ichenko F. N., Semenov Y. A. SURGICAL TREATMENT OF ABDOMINOPTOSIS AFTER BARIATRIC INTERVENTIONS	27
Хамраев А. Ж., Акмоллаев Д. С., Притуло Л. Ф., Каршиев У. Д. ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ У ДЕТЕЙ ДО ПАНДЕМИИ COVID-19 И В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ	34
Khamraev A. G., Akmollaev D. S., Pritulo L. F., Karshiev U. D. ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN BEFORE THE COVID-19 PANDEMIC AND DURING THE PANDEMIC	34
Черноротов В. А., Костенич В. С. КТ-ПЕРФУЗИЯ КАК МЕТОД МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА В ДИАГНОСТИКЕ И ПЛАНИРОВАНИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	40
Chernorotov V. A., Kostenich V. S. CT PERFUSION AS A MULTIMODALITY APPROACH IN THE DIAGNOSIS AND REHABILITATION PLANNING OF LOCALISED PROSTATIC MALIGNANCIES	40

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Бутырский А. Г., Бутырская И. Б.

ХРОНИЧЕСКИЕ АТИПИЧНЫЕ ЯЗВЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ49

Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B.

CHRONIC ATYPICAL ULCERS OF LOWER EXTREMITIES: CLINICAL PRESENTATIONS, PRINCIPLES OF
DIAGNOSIS AND TREATMENT49

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Савчук Е. А., Терещенко А. А., Савчук Е. О.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА65

Savchuk E. A., Tereshchenko A. A., Savchuk E. O.

FEATURES OF CLINICAL PRESENTATIONS AND THE COURSE OF SYRINGOMYELIA IN THE ELDERLY65

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Аль-Сулами А. Р., Иванченко В. С., Гагарина А. А., Ушаков А. В.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА И РИСК РЕСТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА71

Al-Sulami A. R., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A., Ushakov A. V.

REVASCULARIZATION PROCEDURES AND RISK OF RESTENOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY
HEART DISEASE AND TYPE II DIABETES MELLITUS71

Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В., Прочан Е. Н.

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ79

Ivanov I. I., Gordienko Yu. V., Popova-Petrosyan E. V., Prochan E. N.

THE ROLE OF SEX HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS79

Килесса В. В., Жукова Н. В., Шкадова М. Г., Лутай Ю. А., Филоненко Т. Г.,**Костюкова Е. А.**

АРТЕРИОЛОСКЛЕРОЗ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНГИОПРОТЕКЦИИ87

Kilessa V. V., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Lutai Yu. A., Philonenko T. G.,**Kostyukova E. A.**

ARTERIOLOSCLEROSIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND ANGIOPROTECTION87

Притуло Л. Ф., Акмоллаев Д. С.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ92

Pritulo L. F., Akmollaev S. D.

MODERN UNDERSTANDING OF THE DIAGNOSIS OF SEPSIS IN CHILDREN92

Щукина Е. В., Шестерина Ю. Б., Майлян Д. Э., Черкащенко С. О.,**Пивнев Б. А., Мельников А. Ю., Подоляка Д. В.**

РОЛЬ ТРОМБОТИЧЕСКОГО ЭНДОТЕЛИИТА В РЕАЛИЗАЦИИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА101

Shchukina E. V., Shesterina Yu. B., Maylyan D. E., Cherkashchenko S. O.,**Pivnev B. A., Mel'nikov A. Yu., Podolyaka D. V.**

THE ROLE OF THROMBOTIC ENDOTHELITIS IN THE RISK OF SEVERE CORONAVIRUS
INFECTION AND POST-COVID SYNDROME DEVELOPMENT101

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МОЗГА И ЛИКВОРНЫХ КОММУНИКАЦИЙ ПРИ ГИДРОЦЕФАЛИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Волкодав О. В.¹, Зинченко С. А.¹, Самочерных К. А.²

¹Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова (РНХИ им. проф. А. Л. Поленова), филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», 191014, ул. Маяковского, 12, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Волкодав Олег Владимирович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», e-mail: oleg_vlad.volk@mail.ru

For correspondence: Oleg Vladimirovich Volkodav, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: oleg_vlad.volk@mail.ru

Information about authors:

Volkodav O. V., <http://orcid.org/0000-0001-9662-5731>

Zinchenko S. A., <http://orcid.org/0000-0002-5222-2110>

Samochnykh K. A., <https://orcid.org/0000-0001-5295-4912>

РЕЗЮМЕ

Современная оценка состояния мозга и ликворных коммуникаций при гидроцефалии у недоношенных детей должна включать характеристики оттока – всасывания ликвора и реактивность ткани мозга на повышение давления при нарастающем внутричерепном и ликворном объеме. **Цель.** Изучение гидроцефалии у недоношенных детей. **Материал и методы.** Рассмотрено использование краниоцеребральной эластограммы (КЦЭ) с тестами инфузионной гидродинамической нагрузки (ИГН) у 143 недоношенных детей с гидроцефалией за период с 2000 года. Оценивалась эффективность восстановления внутричерепного давления (ВЧД) с учетом объема быстрых (12-18 мл/мин) и медленных (18-27 мл/час) перемещений ликвора через Сильвиевский водопровод. Результаты. Повышение ВЧД более 50% от возрастного отражало отсутствие восстановления оттока ликвора из желудочков (при проведении вентрикулярного теста ИГН) и резистентное всасывание (при проведении люмбального теста ИГН) с обоснованием показаний к вентрикуло-перитонеальному шунтированию. При снижении КЦЭ до 3 см³/мм в.ст. отмечалось остаточное расширение желудочковой системы с индексом желудочков больше 0,5, а ниже 1 см³/мм в.ст. — необратимые изменения в ткани мозга без восстановления толщины мозгового плаща. **Заключение.** Полученные данные позволяют использовать опции КЦЭ и ИГН в диагностике гидроцефалии у недоношенных детей, расширяют возможности оценки состояния мозга с характеристикой эффективности оттока и всасывания ликвора.

Ключевые слова: недоношенные дети, гидроцефалия, ликвор, внутричерепное давление, краниоцеребральная эластограмма, диагностика, лечение

ASSESSMENT OF THE BRAIN CONDITION AND CEREBROSPINAL FLUID COMMUNICATION IN HYDROCEPHALUS IN PREMATURE INFANTS

Volkodav O. V.¹, Zinchenko S. A.¹, Samochnykh K. A.²

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

²Scientific Research Neurosurgical Institute name after prof. A. L. Polenov, Almazov NMRC, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

A modern assessment of the state of the brain and cerebrospinal fluid (CSF) communications in hydrocephalus in premature infants should include characteristics of outflow and absorption of CSF, as well as the reactivity of brain tissue to pressure increase with increasing intracranial and cerebrospinal volume. **The goal:** to investigate hydrocephalus in premature infants. **Material and methods.** We studied the use of craniocerebral elastogram (CCE) with infusion hydrodynamic load (IHL) tests in 143 premature infants with hydrocephalus since 2000. The effectiveness of restoring intracranial pressure (ICP) was evaluated, taking into account the volume of rapid (12-18 ml/min) and slow (18-27 ml/hour) movements of the CSF. Results. An increase in ICP of more than 50% reflected the lack of recovery of CSF outflow from the ventricles (after the ventricular IHL test) and resistant absorption (after the lumbar IHL), with the justification of indications for ventricular-peritoneal bypass. With a decrease in CCE to 3 cm³/mm water pressure, there was a residual expansion of the ventricular system with a ventricular index greater than 0.5. Below 1 cm³/mm water pressure, irreversible changes occurred in brain tissue without restoring the thickness of the brain mantle. **Conclusion.** The data obtained make it possible to use CCE and IHL options in the diagnosis of hydrocephalus in premature infants, expanding the possibilities of assessing the state of the brain and CSF communications with a characteristic of the effectiveness of outflow and absorption of CSF.

Key words: premature infants, hydrocephalus, cerebrospinal fluid, intracranial pressure, craniocerebral elastogram, diagnosis, treatment

В современном системном подходе к диагностике и лечению гидроцефалии ключевым звеном является оценка состояния мозга и ликворных коммуникаций [1-15]. Характеристика параметров ликвородинамики включает тесты на сопротивление оттоку и резорбции ликвора и оценку эффективности восстановления внутричерепного давления (ВЧД) с учетом объема быстрых и медленных перемещений ликвора через Сильвиевский водопровод, возрастного количества ликвора [1-8]. Мониторинг ВЧД у недоношенных детей затруднен, что обусловлено тяжестью состояния ребенка и сложностью технического обеспечения, поэтому не получил широкого применения [9-10]. Подчеркивается, что при оценке гидроцефалии у новорожденных должно учитываться «резервное пространство» при увеличении внутричерепного объема за счет растяжения родничков и швов, размеры желудочков и субарахноидального пространства (САП), изменение эластичности кранио-спинальной системы [5-11].

Целью исследования явилось изучение гидроцефалии у недоношенных детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучено использование краниоцеребральной эластограммы (КЦЭ) с инфузионной гидродинамической нагрузкой (ИГН) у 143 недоношенных детей с гидроцефалией за период с 2000 года, Крым. Исследование одобрено этическим комитетом КФУ (протокол № 53 от 06 декабря 2018 г.). Тест ИГН при вентрикулярной (В) пункции проводился для оценки эффективности оттока ликвора из желудочков [1-3, 11]. Для этого в боковой желудочек вводили болюс физиологического раствора в перерасчете на возрастной объем ликвора по индексу массы тела с контролем восстановления ВЧД. Индекс массы тела отражен в работе W.Whiteley (2006) [6]. Так, масса мозга по отношению к массе тела у новорожденных составляет 12,5% (у взрослых 2,5%) с соотношением внутричерепных составляющих в следующей пропорции: мозг 80%, ликвор 10%, кровь (артериальная и венозная) 10%. Это позволяет определить возрастной объем ликвора. Масса тела 500 грамм – масса мозга 50 грамм – объем ликвора 5 мл. Масса тела 600 грамм – масса мозга 60 грамм – объем ликвора 6 мл. Масса тела 700 грамм – масса мозга 70 грамм – объем ликвора 7 мл. Масса тела 800 грамм – масса мозга 80 грамм – объем ликвора 8 мл. Масса тела 900 грамм – масса мозга 90 грамм – объем ликвора 9 мл. Масса тела 1000 грамм – масса мозга 100 грамм – объем ликвора 10 мл. Объемная скорость быстрых перемещений ликвора через Сильвиевский водопровод в систолу, 12-18 мл/мин, отражена в работе M.Miyajima (2015) [4]. Поэтому, объем

вводимого болюса физиологического раствора не превышал 10 мл, что позволяло оценить восстановление оттока из желудочков за 1 минуту.

Люмбальные пункции с тестом ИГН (Л) проводились при условии сообщающейся гидроцефалии [1-3, 11]. При отсутствии оттока ликвора из желудочков (повышение ВЧД более 50% от нормы) проводились повторные вентрикулярные пункции иглами диаметром 14 G, что позволяло восстановить вентрикуло-субарахноидальную коммуникацию за счет формирования дренажного порэнцефалического канала. При обосновании мы отталкивались от возможности проведения повторных люмбальных и вентрикулярных пункций, что отражено в работе A.Whitelaw (2017) [12]. Эффективность всасывания ликвора оценивалась через 60 минут после введения болюса физиологического раствора равного возрастному объему ликвора (не более 10 мл). Обоснованием времени экспозиции и болюса является объемная скорость медленных перемещений ликвора, обусловленных секрецией и всасыванием ликвора, что составляет 18-27 мл/час с половиной его оттока в спинальное субарахноидальное пространство (САП), т.е. обеспечивает полное всасывание введенного болюса [4].

Оценивалась КЦЭ по формуле $KЦЭ = ИЖ \times ВЧО / ВЧД$ (см³/мм в.ст.), где повышение ВЧД обратно пропорционально индексу желудочков (ИЖ) и внутричерепному объему (ВЧО), определяемому по окружности головы (ОГ) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка исследования отражала характер изменения КЦЭ при гидроцефалии у 143 недоношенных детей (из них 75 мальчиков (52,4%) и 68 девочек (47,6%)) по сравнению с возрастной нормой. В норме у недоношенных детей с ОГ 24 см и ВЧД 10 мм в.ст. КЦЭ составляет 6,9 см³/мм в.ст. У доношенных детей с ОГ 33-34 см и ВЧД 20 мм в.ст. КЦЭ в диапазоне 9,4-9,9 см³/мм в.ст. (прогрессия эластичности). К концу первого месяца при ОГ 36-37 см и ВЧД 30 мм в.ст. показатели КЦЭ в диапазоне 7,8-8,6 см³/мм в.ст. (физиологическая регрессия эластичности). К шестому месяцу, при ОГ 44-45 см и ВЧД 60 мм в.ст., КЦЭ оставалась в диапазоне 7,2-7,8 см³/мм в.ст. Таким образом, при физиологическом приросте окружности головы и ВЧД с ИЖ 0,3 КЦЭ оставалась в диапазоне 6 до 12 см³/мм в.ст. (рис.1).

Гипертензионное расширение желудочков у недоношенных детей сопровождалось достоверным снижением КЦЭ ($p < 0,05$), без различий по полу, с обоснованием повторных вентрикулярных пункций (ВП), вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС) и перитонеального шунтирования (ПШ). При умеренной декомпен-

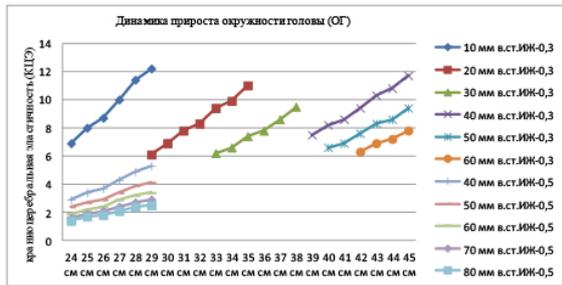


Рис.1. Показатели КЦЭ в норме (А) и при гидроцефалии (Б) у недоношенных детей

сации отмечено КЦЭ 3–5 см³/мм в.ст. со снижением перивентрикулярной плотности мозга (ППМ) до 15-18 едН, при полной декомпенсации отмечалась КЦЭ ниже 3 см³/мм в.ст. (ППМ 10-14 едН), что отражено в таблице 1.

При выполнении теста ИГН (В) иглой 20-22 G отмечалось повышение ВЧД больше 50% от возрастного, что расценивалось нами как нарушение оттока ликвора из желудочков и являлось обоснованием для повторных вентрикулярных пункций иглами большего диаметра. При вентрикулопункции иглой 14 G в ряде случаев отмечено неполное

Таблица 1

Диагностические опции при гидроцефалии у недоношенных детей

Показатели	Гипертензионное расширение желудочков	
	умеренная декомпенсация	полная декомпенсация
КЦЭ	3-5 см ³ /мм в.ст.	ниже 3 см ³ /мм в.ст.
ППМ	Снижение ППМ до 15-18 едН	Снижение ППМ до 10-14 едН
ВЧД	↑ в 5-10 раз и более от возрастных значений (10-20 мм в.ст.)	
Тест ИГН (В) (на сопротивление оттоку ликвора)	ВП (игла 20-22 G) – нет восстановления оттока; ВП (игла 14 G из 1 доступа) – неполное восстановление оттока; ВП (игла 14 G из 2 доступов) – полное восстановление оттока ликвора	
Тест ИГН (Л) (на сопротивление всасыванию ликвора)	- сохранено (нет ↑ ВЧД); - неполное (↑ ВЧД 30-50%) – выход в ВСС; - резистентное (↑ ВЧД > 50%) – выход в интеграцию ВСС с ПШ	

Примечание: КЦЭ – краниоцеребральная эластограмма, ППМ – перивентрикулярная плотность мозга, ВЧД – внутричерепное давление, ИГН – инфузионная гидродинамическая нагрузка, ВП – вентрикулярные пункции, ВСС – вентрикуло-субарахноидальное стентирование, ПШ – перитонеальное шунтирование.

восстановление оттока, а при комбинированном транскоронарном и транслямбдовидном доступе в большинстве случаев отмечалось полное восстановление вентрикуло-субарахноидальной коммуникации. Это позволяло расширить показания для люмбальных пункций с тестом ИГН (Л), определяющим выход в ВСС (при неполном) и ПШ шунтирование (при резистентном всасывании ликвора).

Это иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Пример 1. Ребенок С., 32 недели гестации, масса тела 1600 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 160 грамм, объем ликвора 16 мл. КЦЭ 4,2 см³/мм в.ст. (ВЧД 80 мм в.ст.), ППМ 17-18 едН. При ИГН (В) объем введенного болюса физиологического раствора составил 10 мл, внутричерепное давление через 1 минуту соответствует возрастной норме, что характеризует сохранение оттока. При выполнении теста ИГН (Л) отмечено повышение

давления на 40% (неполное всасывание). Субарахноидальное дренирование с пролонгированной санацией субарахноидальных пространств. На 6 неделе после операции ИГН (Л) без повышения давления (всасывание восстановлено), компенсация гидроцефалии с ИЖ 0,4.

Пример 2. Ребенок А., 26 недель гестации, масса тела 500 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 50 грамм, объем ликвора 5 мл. КЦЭ 1,7 см³/мм в.ст. (ВЧД 140 мм в.ст.), ППМ 10-12 едН. Объем введенного болюса физиологического раствора составил 5 мл. ИГН (В) иглой 22 G – повышение ВЧД 70% от возрастного (нет восстановления оттока ликвора). ИГН (В) иглой 14 G из коронарного и транслямбдовидного доступа – нет повышения ВЧД с полным восстановлением оттока ликвора. ИГН (Л) без повышения давления (всасывание ликвора сохранено). Отмечена стабилизация ликвородинамики с компенсацией гидроцефалии (ИЖ 0,68).

Пример 3. Ребенок К., 27 недель гестации, масса тела 600 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 60 грамм, объем ликвора 6 мл. КЦЭ 3,6 см³/мм в.ст. (ВЧД 110 мм в.ст.), ППМ 13-14 едН. Объем введенного болюса физиологического раствора составил 6 мл. ИГН (В) иглой 22 G – повышение ВЧД 30% от возрастного (неполное восстановление оттока). ИГН (В) иглой 14 G из трансламбдовидного доступа – нет повышения ВЧД с полным восстановлением оттока ликвора из желудочков. ИГН (Л) – отмечено повышением давления 80% от нормы, что характеризует резистентное всасывание с выходом в перитонеальное шунтирование. Компенсация гидроцефалии с остаточным расширением желудочков (ИЖ 0,45).

Пример 4. Ребенок Е., 28 недель гестации, масса тела 700 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 70 грамм, объем ликвора 7 мл. КЦЭ 4,3 см³/мм в.ст. (ВЧД 90 мм в.ст.), ППМ 15-16 едН. Объем введенного болюса физиологического раствора составил 7 мл. При выполнении теста ИГН (В) внутричерепное давление через 1 минуту соответствует норме, что характеризует сохранение оттока ликвора из желудочков. ИГН (Л) – повышением ВЧД на 30% (неполное всасывание), субарахноидальное дренирование с пролонгированной санацией. На 6 неделе после операции без повышения ВЧД. Компенсация гидроцефалии без перитонеального шунтирования. Остаточное расширение желудочков с ИЖ 0,38.

Пример 5. Ребенок Р., 29 недель гестации, масса тела 800 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 80 грамм, объем ликвора 8 мл. КЦЭ 4,8 см³/мм в.ст. (ВЧД 100 мм в.ст.), ППМ 16-17 едН. Объем введенного болюса физиологического раствора составил 8 мл. ИГН (В) иглой 22 G – повышение ВЧД 40% от возрастного (неполное восстановление оттока ликвора). ИГН (В) иглой 14 G из коронарного доступа – нет повышения ВЧД (полное восстановление оттока ликвора с формированием дренажного порэнцефалического канала). При выполнении теста ИГН (Л) без повышения давления, всасывание ликвора сохранено. Отмечена стабилизация ликвородинамики с компенсацией гидроцефалии (ИЖ 0,36).

Пример 6. Ребенок В., 30 недель гестации, масса тела 900 грамм, гидроцефалия.

По индексу массы тела масса мозга составляет 90 грамм, объем ликвора 9 мл. КЦЭ 2,5 см³/мм в.ст. (ВЧД 180 мм в.ст.), ППМ 10-12 едН. Объем введенного болюса физиологического раствора составил 9 мл. ИГН (В) иглой 22 G – повышение ВЧД 90% от нормы (нет восстановления оттока ликвора). ИГН (В) иглой 14 G из коронарного и

трансламбдовидного доступа – повышение ВЧД 40% от возрастного, что характеризует неполное восстановления оттока. ИГН (Л) – повышением давления 60% от нормы, что характеризует резистентное всасывание ликвора. Выявленный характер нарушений ликвородинамики позволил обосновать показания к перитонеальному шунтированию. Отмечена стабилизация ликвородинамики с компенсацией гидроцефалии (ИЖ 0,62).

ОБСУЖДЕНИЕ

Объективная оценка состояния мозга и ликворных коммуникаций является ключевым звеном в современном системном подходе к диагностике и лечению гидроцефалии у недоношенных детей. При этом, критерии оценки показателей ликвородинамики при гидроцефалии у недоношенных детей затруднены [9-10].

В связи с этим, нами было рассмотрено выполнение инфузионных нагрузочных тестов. Диагностический экспресс тест ИГН (В) позволяет оценить эффективность оттока ликвора из желудочков, с учетом объема быстрых и медленных перемещений ликвора через Сильвиевский водопровод и возрастного количества ликвора [1-8].

Отмечено, что объем вводимого болюса физиологического раствора не должен превышать 10 мл, что позволяет оценить восстановление оттока из желудочков за 1 минуту. Подчеркивается, что люмбальные пункции могут проводиться только при условии сообщающейся гидроцефалии (полное восстановление оттока из желудочков или неполное с повышением ВЧД до 30-50 % от возрастной нормы).

При отсутствии оттока из желудочков (повышение ВЧД более 50% от возрастной нормы) обоснованы повторные вентрикулярные пункции иглами диаметром 14 G. Это позволяет восстановить вентрикуло-субарахноидальную коммуникацию за счет формирования дренажного порэнцефалического канала. Обоснование повторных вентрикулярных и люмбальных пункций отражено в работе А. Whitelaw (2017) [12].

Диагностический экспресс тест ИГН (Л) позволяет оценить полное, неполное или резистентное всасывание ликвора. Отмечено, что объем вводимого болюса физиологического раствора не должен превышать 10 мл с контролем восстановления ВЧД через 60 минут при повторной люмбальной пункции. Неполное нарушение всасывания ликвора определяло причину выхода в субарахноидальное дренирование, при резистентном всасывании отмечался выход в перитонеальное шунтирование.

Определение показателей КЦЭ позволяет оценить реактивность ткани мозга на повышение ВЧД в изменяющемся внутричерепном и ликвор-

ном объеме, расширить возможности диагностики и прогноза лечения гидроцефалии. Так, при умеренной декомпенсации гидроцефалии с ВЧД более чем в 5 раз от возрастного, отмечалось снижение КЦЭ до 3-5 см³/мм в.ст. с остаточным расширением боковых желудочков (ИЖ до 0,5). При полной декомпенсации гидроцефалии с КЦЭ ниже 3 см³/мм в.ст. отмечался ИЖ более 0,5. При КЦЭ ниже 1 см³/мм в.ст. отмечалось разрушение перивентрикулярного эластичного каркаса, что объясняет неблагоприятный прогноз при критической гидроцефалии без восстановления толщины мозгового плаща.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана эффективность оценки оттока и всасывания ликвора при гидроцефалии у недоношенных детей по вентрикулярному и люмбальному тесту инфузионной гидродинамической нагрузки. Обосновано введение болюса физиологического раствора в перерасчете на возрастное количество ликвора по индексу массы тела и времени восстановления ВЧД с учетом объема быстрых (12-18 мл/мин) и медленных (18-27 мл/час) перемещений ликвора через Сильвиевский водопровод.

Восстановление ВЧД в соответствии с возрастной нормой характеризовало сохранение оттока и всасывания. Повышение ВЧД более 50% отражало отсутствие оттока с обоснованием повторных вентрикулярных пункций иглами диаметром 14 G и резистентное всасывание после люмбальной пункции, выполняемой при условии восстановления оттока из желудочков, с обоснованием показаний к вентрикуло-перитонеальному шунтированию. При снижении КЦЭ до 3 см³/мм в.ст. отмечалось остаточное расширение желудочков с ИЖ больше 0,5, а ниже 1 см³/мм в.ст. необратимые изменения в ткани мозга без восстановления мозгового плаща.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marmarou, A. A., Shulman K., Rosende R. M. Nonlinear Analysis of the Cerebrospinal Fluid System and Intracranial Pressure Dynamics. *J neurosurg.* 1978;48:332-344.
2. Davson H., Welch K., Segal M.B. The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid. Churchill Livingstone, New York; 1987.
3. Czosnyka M., Czosnyka Z. H., Whitfield P. C., Pickard J. D. Cerebrospinal Fluid Dynamics. in Cinally G., «Pediatric Hydrocephalus» edited by Maixner W.J., Sainte-Rose C. Springer-Verlag Italia, Milano. 2004:47-63.

4. Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Med Chir.* 2015;55(8):647-56.

5. Albeck M. J., Skak C., Nielsen P. R. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg.* 1998;89(2):275-8.

6. Whiteley, W., Al-Shahi R., Warlow C. P. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology.* 2006; 67: 1690-1691.

7. Stoquart-ElSankari S, Balđident O, Gondry-Jouet C. et al.. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(9):1563-72. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600462.

8. Symss N. P., Oi S. Theories of cerebrospinal fluid dynamics and hydrocephalus: historical trend. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(2):170-7.

9. Зиненко Д. Ю., Владимиров М. Ю. Новый подход к диагностике и лечению постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2008; 3(3): 5-10.

10. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(3):242-58. doi:10.3171/2011.12.PEDS11136.

11. Патент РФ на изобретение № 2786321. Оpubл. 20.12.2022, Бюл № 35. Волкодав О.В. Способ диагностики нарушений ликвородинамики у недоношенных детей.

12. Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6;4:CD000216.

13. Mazzola C. A., Choudhri A. F., Auguste K. I. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(1):8-23. doi:10.3171/2014.7.PEDS14322.

14. Melo J. R. T., Passos R. K., Carvalho M. L. C. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq Neurops.* 2017;75(7):433-438. doi:10.1590/0004-282X20170060.

15. Tan A. P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22 (4): 690-717. doi:10.1016/j.ejpn.2018.04.008.

REFERENCES

1. Marmarou, A. A., Shulman K., Rosende R. M. Nonlinear Analysis of the Cerebrospinal Fluid System and Intracranial Pressure Dynamics. *J neurosurg.* 1978;48:332-344.

2. Davson H., Welch K., Segal M. B. The physiology and pathophysiology of cerebrospinal fluid. Churchill Livingstone, New York; 1987.

3. Czosnyka M., Czosnyka Z. H., Whitfield P. C., Pickard J. D. Cerebrospinal Fluid Dynamics. in Cinally G., «Pediatric Hydrocephalus» edited by Maixner W.J., Sainte-Rose C. Springer-Verlag Italia, Milano. 2004:47-63.
4. Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Med Chir.* 2015;55(8):647-56.
5. Albeck M. J., Skak C., Nielsen P. R. et al. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg.* 1998;89(2):275-8.
6. Whiteley W., Al-Shahi R., Warlow C. P. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology.* 2006;67:1690-1691.
7. Stoquart-ElSankari S, Balident O, Gondry-Jouet C. et al. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(9):1563-72. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600462
8. Symss N. P., Oi S. Theories of cerebrospinal fluid dynamics and hydrocephalus: historical trend. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(2):170-7.
9. Zinenko D. Yu., Vladimirov M. Yu. New approach to the diagnosis and treatment of post-hemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Questions of practical Pediatrics.* 2008;3 (3):5-10. (In Russ.).
10. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(3):242-58. doi:10.3171/2011.12.PEDS11136
11. Patent № 2786321. RU. Publ. 20.12.2022, Bul. 35. Volkodav O.V. Method for the diagnosis of the CSF dynamic disorder in premature infants. (In Russ.).
12. Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6;4:CD000216.
13. Mazzola C. A., Choudhri A. F., Auguste K. I. et al. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(1):8-23. doi:10.3171/2014.7.PEDS14322.
14. Melo J. R. T., Passos R. K., Carvalho M. L. C. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq Neurops.* 2017;75(7):433-438. doi:10.1590/0004-282X20170060.
15. Tan A. P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(4):690-717. doi:10.1016/j.ejpn.2018.04.008.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НОВЫХ РОССИЙСКИХ РЕГИОНАХ

Крадинов А. И.¹, Крадинова Е. А.¹, Кубышкина М. А.^{1,2}, Тельнов Р. Ю.^{1,2}, Кубышкин В. А.¹

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

²ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии», 295034, бульвар Франко 34, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Крадинова Елена Алексеевна, доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: kradinova2007@rambler.ru;

For correspondence: Elena A. Kradinova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: kradinova2007@rambler.ru;

Information about authors:

Kradinov A. I., <http://orcid.org/0000-0003-4613-7590>

Kradinova E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4659-5823>

Kubyshkina M. A., <http://orcid.org/0000-0001-6776-0643>

Telnov R. Yu., <http://orcid.org/0009-0009-8942-4435>

Kubyshkin V. A., <http://orcid.org/0000-0002-9400-1826>.

РЕЗЮМЕ

Туберкулез – инфекционное заболевание с особой эпидемической важностью. Вопрос ранней диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах (Херсонской и Запорожской областях) имеет исключительную значимость. **Цель.** Проведение анализа факторов риска развития и верификация форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в новых российских регионах. Были проанализированы факторы риска развития в сравнительном аспекте формы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах. **Материал и методы.** На базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» проведены комплексные клинико-рентгенологические исследования детей и подростков с выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в новых Российских регионах и поступивших для верификации диагноза. Результаты. Представлен ретроспективный анализ заболеваемости туберкулезом среди детского населения Крыма (2004 -2022 гг.). У детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах и поступивших в период 2022-2023 гг. в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» верифицированы: инфильтративный туберкулез лёгких (33,3%), диссеминированный туберкулёз лёгких (22,2%), очаговый туберкулез, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации (по 11,1%), туберкулезный плеврит (22,2%). Проанализированы социальные и медико-биологических факторы риска формирования данной патологии у детей и подростков. **Заключение.** Причиной инфицированности и заболевания туберкулезом у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах, является воздействие ряда неблагоприятных факторов риска, хронические заболевания, недостаточный уровень медицинского обслуживания и противотуберкулезных мероприятий.

Ключевые слова: микобактерии туберкулёза, традиционные рентгенологические методы, внутригрудные лимфатические узлы, компьютерная томография, ультразвуковое исследование.

CHARACTERISTICS OF RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT AND FORM OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN NEW RUSSIAN REGIONS

Kradinov A. I.¹, Kradinova E. A.¹, Kubyshkina M. A.^{1,2}, Telnov R. Yu.^{1,2}, Kubyshkin V. A.¹

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

²Crimean Republican Clinical Center for Phthisiology and Pulmonology, Simferopol, Russia

SUMMARY

Tuberculosis is an infectious disease of particular epidemic importance. The issue of early diagnosis of respiratory tuberculosis in children and adolescents living in new Russian regions (Kherson, Zaporozhye regions) is of exceptional importance. **The goal:** to analyze the risk factors for the development and in a comparative aspect of the form of respiratory tuberculosis in children and adolescents living in new Russian regions. To analyze the risk factors for the development and in a comparative aspect of the form of respiratory tuberculosis in children and adolescents living in new Russian regions. **Material and methods.** On the basis of the Crimean Republican Clinical Center for Phthisiology and Pulmonology carried out comprehensive clinical and radiological examinations of children and adolescents diagnosed with respiratory tuberculosis living in new Russian regions and admitted to verify the diagnosis. Results. A retrospective analysis of the incidence of tuberculosis among the child population of the Crimea (2004-2022) is presented. In children and adolescents living in new Russian

regions and admitted in the period 2022-2023 to the Crimean Republican Clinical Center for Phthysiology and Pulmonology, the following were verified: infiltrative pulmonary tuberculosis (33.3%), disseminated pulmonary tuberculosis (22.2%), focal tuberculosis, tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in the infiltration phase (11.1% each), tuberculous pleurisy (22.2%). Social and biomedical risk factors for the formation of this pathology in children and adolescents are analyzed. **Conclusion.** The cause of infection and disease with tuberculosis in children and adolescents living in the new Russian regions is the impact of a number of adverse risk factors, chronic diseases, insufficient medical care and anti-tuberculosis measures.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, traditional radiological methods, intrathoracic lymph nodes, computed tomography, ultrasound examination.

Туберкулез – инфекционное заболевание с особой эпидемической важностью. В связи с высокой контагиозностью *M. Tuberculosis* (МБТ), ежегодно растет и количество «резервуаров» туберкулезной инфекции среди населения [1; 2]. По данным ВОЗ заболевание входит в число 10 основных причин смерти, в 2021 г. занимало второе место среди инфекционных заболеваний, уступая только COVID-19 [3]. В 2023 году ВОЗ объявила лозунг «Да, мы можем победить туберкулез». С 2020 г. в России зафиксирован исторический минимум по показателям заболеваемости туберкулезом (снизился в 3 раза) в сравнении с 2000 г., смертности – в 5 раз. Это результат реализации государственной политики в области здравоохранения и системной работы специалистов [4; 5]. По итогам 2021 г. в Европе было зафиксировано более 230 тысяч случаев туберкулеза, в том числе порядка 20 тысяч привели к летальному исходу. К 2021 г. на учете в противотуберкулезных учреждениях находилось 29,2 тысячи украинцев, к сожалению, за год от туберкулеза умерли почти 1,5 тысячи [6].

Анализируя причины состояния данной проблемы авторы [7; 8] выделяют особенности заболевания - скрытая фаза, длительность которой может достигать нескольких лет, обилие способов заражения, миграционные процессы, стихийные бедствия, высокую восприимчивость детского населения к возбудителю. При этом, по мнению большинства исследователей, классические и рентгенологические признаки туберкулеза более характерны для пациентов на ранних стадиях заболевания [9,10], а по мере нарастания иммунодефицита клинические и рентгенологические признаки туберкулезного процесса могут приобретать иной характер. В немногочисленных публикациях показано, что у лиц с иммунодефицитом, в том числе у детей, значительно чаще встречаются внутригрудная лимфоаденопатия и нижнедолевые инфильтраты [11]. Именно поэтому вопрос ранней диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах (Херсонской, Запорожской областях) имеет исключительную значимость.

Целью нашего исследования являлся анализ факторов риска развития и верификация форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2022-2023 гг. на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» для верификации диагноза было обследовано 9 чел. (мальчиков - 4, девочек - 5), в возрасте 1-17 лет. По возрасту больные распределились следующим образом: от 1 до 4 лет - 22,2%, 10 - 14 лет – 11,1%, 15 - 17 лет – 66,6% больных.

При поступлении проведено комплексное обследование: сбор анамнеза, общеклинические исследования, традиционные рентгенологические методы - рентгенография и линейная томография выполнялись на цифровом телеуправляемом диагностическом комплексе КРДЦ Т20/Т2000 «РЕНЕКС». Спиральная компьютерная томография (КТ) в алгоритме высокого разрешения выполнялась на компьютерном томографе Philips MX16^{Evo}, 16-срезовый томограф с использованием стандартного протокола исследования. Всем детям и подросткам проведено иммунологическое исследование: проба Манту, Диаскинтест, исследование мокроты на КУМ (кислотоустойчивые микобактерии), исследование Bactec, ПЦР-исследование на ДНК *m. Tuberculosis* [12,13,14].

По показаниям проводилось УЗИ плевры и плевральной полости, периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза (УЗД-аппарат Samsung Medison HM70A-RUS).

Статистическая обработка и сравнительный анализ проводились в Microsoft Excel.

Пациенты были проинформированы и подписали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании, которое проводилось в соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами, было получено одобрение материалов исследования в Комитете по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 25.05.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе эпидемиологической ситуации в Крыму наибольший показатель заболеваемости туберкулезом среди детского населения был отмечен в 2004 г. (216,9 случаев заболеваний на 100 тыс. населения). В последующие годы отмечалась

2023, том 26, № 2

стойкая тенденция снижения заболеваемости и уже к 2015 г. данный показатель составил 135,1 случаев на 100 тыс. населения, т. е. уменьшение заболеваемости более чем в 1,6 раза [15]. При анализе выявления деструктивных форм туберкулеза органов дыхания (кавернозного) отмечено снижение заболеваемости в период с 2017 по 2022 гг.: от 24,0 до 21,5 случаев на 100 тыс. населения, темп прироста - 10,4%.

По результатам уточняющего дообследования детей разного возраста методом КТ в 2018 г. среди 16 детей в возрасте от 0 до 14 лет у 12 подтвердился диагноз (75%); в 2019 г. у 76 из 127 в возрасте 0-14 лет (59,8%) и у 28 из 49 в возрасте 14-17 лет (57,1%); в 2020 г. у 85 пациентов из 157 в возрасте 0-14 лет (54,1%) и у 26 из 41 в возрасте 14-17 лет (63,4%); в 2021 г. у 94 пациентов из 165 в возрасте 0-14 лет (57%) и у 36 из 55 в возрасте 14-17 лет (65,5%). В 2022 г. у 85 пациентов из 140 в возрасте 0-14 лет (60,7%) и у 24 из 38 в возрасте 14-17 лет (63,1%).

В сравнительном аспекте в 2022-2023 гг. для верификации диагноза в ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии» поступило 9 детей из новых Российских регионов (Херсонская, Запорожская области). Обращает внимание, что наиболее часто у детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания был установлен инфильтративный туберкулез лёгких у 3 пациентов (33,3%), диссеминированный туберкулез лёгких у 2 пациентов (22,2%), очаговый туберкулез у 1 пациента (11,1%) и туберкулезный плеврит у 2 пациентов (22,2%). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации (ТВГЛУ) - 1 пациент (11,1%).

Анализ медико-биологических факторов показал, что в силу того, что дети проживали в другом государстве с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу, особенно в Херсонской области, где отсутствовала медицинская документация, при проведении эпидемиологических исследований и в процессе обследования было выявлено низкое качество противотуберкулезных мероприятий по месту жительства (иммунизация, туберкулинодиагностика и химиопрофилактика). Был также определен высокий социальный риск в семьях беженцев и переселенцев: первичное инфицирование палочкой Коха, инфицированность МБТ в виде латентной туберкулезной инфекцией у детей и подростков, также гиперергическая чувствительность к туберкулину.

При анализе социальных факторов риска у детей и подростков обращало внимание наличие у большинства детей (до 77,7% в семьях переселенцев) неблагополучных социально-бытовых

условий. Отклонения в состоянии здоровья имели 7 из 9 пациентов, поступивших на лечение в детское отделение ГБУЗ РК «КРКЦФиП» (77,7%). Ведущими явились заболевания органов дыхания, в структуре которых преобладали бронхоэктатическая болезнь и экссудативный плеврит с развитием легкой и средней степени дыхательной недостаточности, сахарный диабет. Так же у детей была выявлена коморбидная патология: анемии, глистная инвазия, дефицит массы тела.

Клинические примеры.

Больная Д. 2009 г.р., Запорожская область.

Основной диагноз: инфильтративный туберкулез нижней доли правого лёгкого, осложнённый субателектазом S7 правого лёгкого, правосторонним плевритом в стадии осумкования. МБТ «-». Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый (рис. 1, рис.2, рис.3).

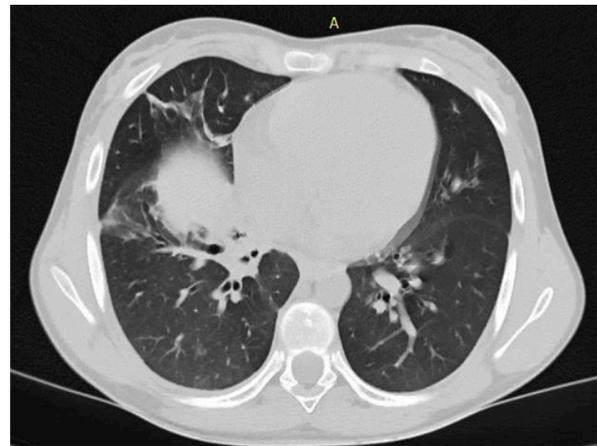


Рис. 1. В S7 справа субателектаз, бронхоэктазы, на этом фоне нижняя доля частично инфильтрирована, в S10 очаги.

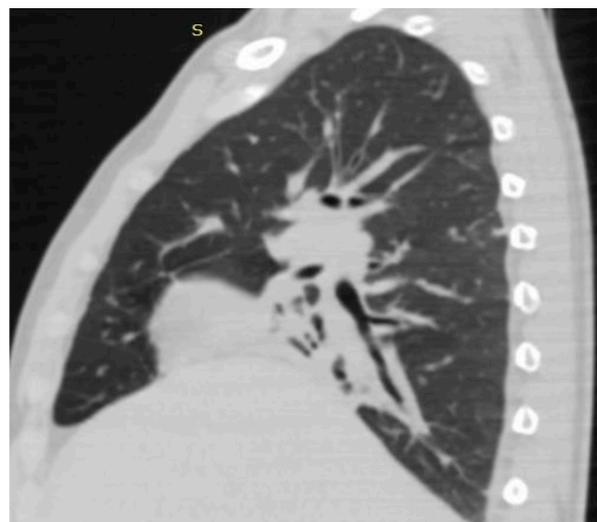


Рис. 2. Субателектаз S7 в сагитальной проекции. В S6 и S10 слабоинтенсивные очаги.

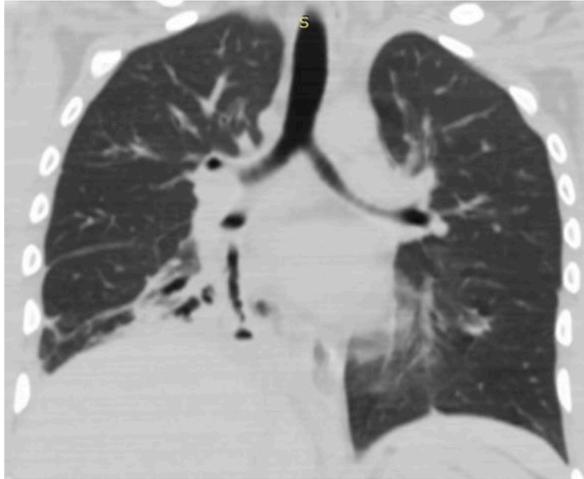


Рис. 3. В S5 участки тяжистого и очагового фиброза, в S7 расширенные просветы бронхов.

Больной Ч., 2005 г.р., Херсонская область.
Основной диагноз: очаговый туберкулёз S1-2 левого лёгкого в фазе инфильтрации. МБТ «-» (рис. 4, рис.5, рис. 6).



Рис. 4. Слева в I межреберьи крупноочаговая среднеинтенсивная тень на фоне локально усиленного лёгочного рисунка.



Рис. 5. Слева в S1-2 группа сближенных мелких очагов, размерами до 3 мм на фоне локально усиленного лёгочного рисунка.

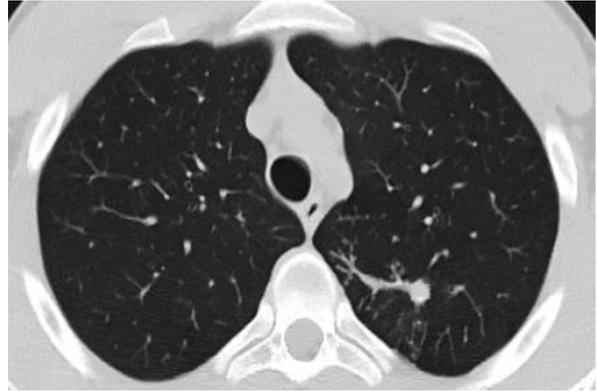


Рис. 6. Слева в S1-2 участок консолидации протяжённостью до 35 мм, толщиной до 7 мм.

Больной Б., 2006 г.р., Херсонская область.
Основной диагноз: диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада. МБТ «+». Сопутствующие заболевания: Гипохромная анемия. Бронхоэктатическая болезнь (рис. 7, рис.8, рис.9 и рис.10).

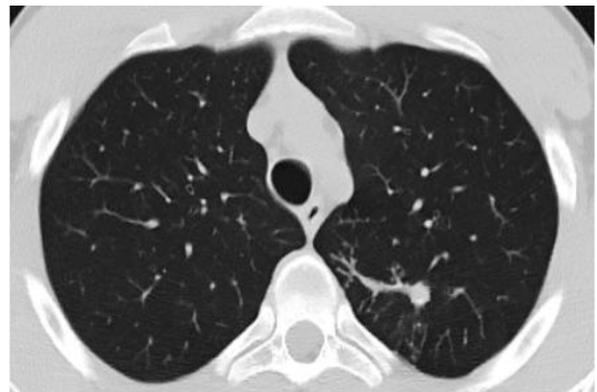


Рис. 7. Субтотально левое легкое и верхняя доля правого лёгкого неоднородно затенены, в их толще отмечаются множественные полости. Левый купол диафрагмы элевирован.

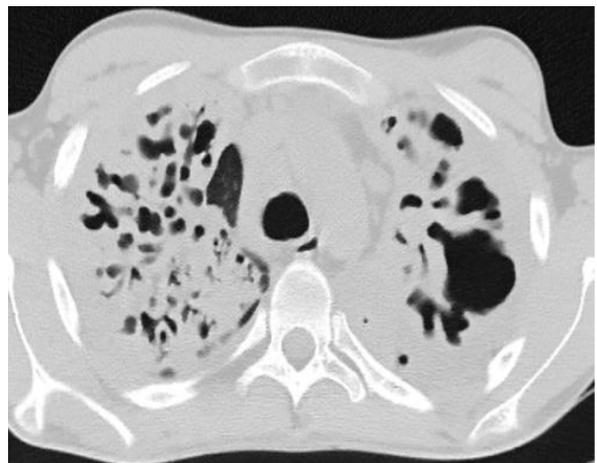


Рис. 8. Верхние доли лёгких представлены участками неоднородной консолидации, в толще которой деформированные, расширенные просветы бронхов.

2023, том 26, № 2

Примечания к рисунку 8: В средостении множественные гиперплазированные лимфоузлы, располагающиеся конгломератами, размерами до 35 мм.



Рис. 9. В различных отделах лёгкого отмечаются множественные мелкие и средние слабоинтенсивные очаги, а также мелкие очаги по типу «дерево в почках».

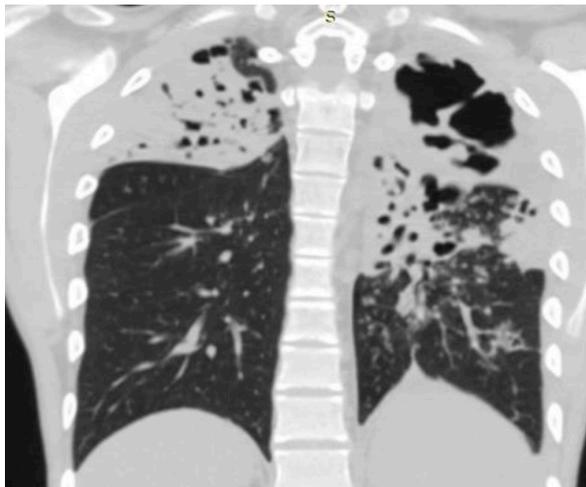


Рис. 10. Левое лёгкое уменьшено в объёме, в верхней доле и S6 определяется массивная неоднородная инфильтрация и участки консолидации, в толще которых кистовидные бронхоэктазы от 2 до 40 мм.

Больная С., 2022 г.р., Херсонская область, г. Геническ. Основной диагноз: диссеминированный туберкулёз легких в фазе инфильтрации и распада. МБТ «+». Сопутствующие заболевания: жировой гепатоз, гепатоспленомегалия, ДН III степени, тромбоцитопеническая пурпура, гипохромная анемия (рис. 11, рис.12, рис.13, рис.14).

ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке заболеваемости туберкулезом в Республике Крым за исследуемый период отмечается выраженная тенденция снижения данного показателя. Это можно связать с тем, что за пе-

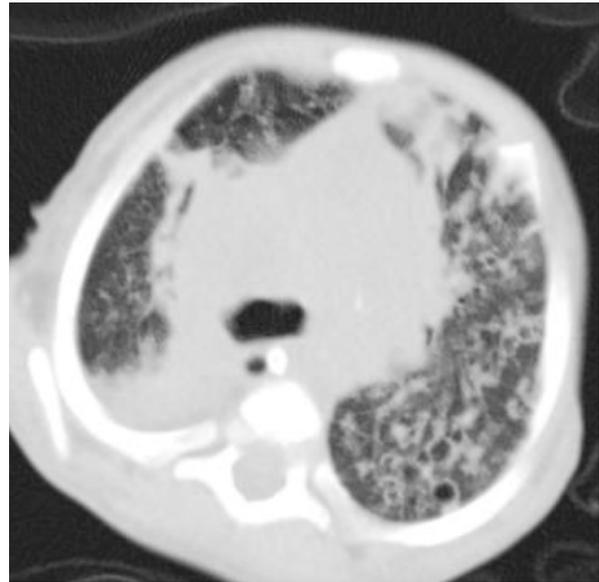


Рис.11. Правое лёгкое субтотально инфильтровано, корень легкого не дифференцируется, видны воздушные просветы бронхов на фоне инфильтрации.

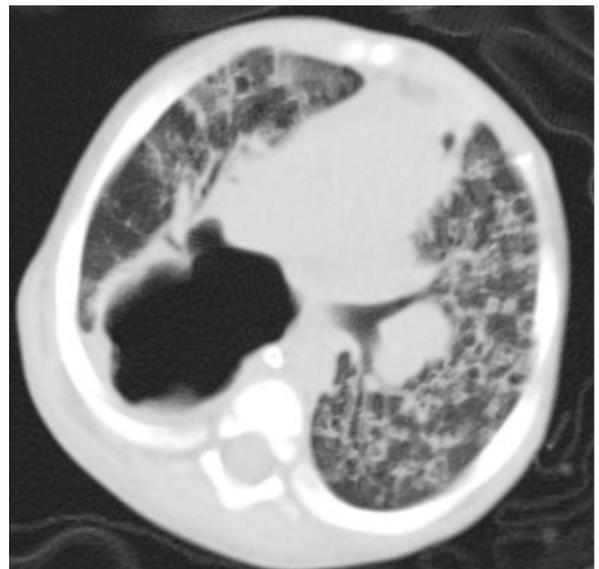


Рис.12. В S6 участок неоднородной инфильтрации с полостью распада, занимающей практически всю долю. На остальном протяжении паренхимы обоих лёгких определяются полиморфные очаги, в т.ч.с участками деструкции в центре, а также кистовидные бронхоэктазы.

риод с 2014-2020 гг. республиканский центр был оснащен современным диагностическим оборудованием, что позволило значительно улучшить качество диагностики туберкулеза в Крыму, в том числе раннюю диагностику туберкулеза легких у детей. Наиболее патогномичными признаками на КТ у детей и подростков Крыма являлись мелкие до 1 мм очаги уплотнения легочной паренхи-

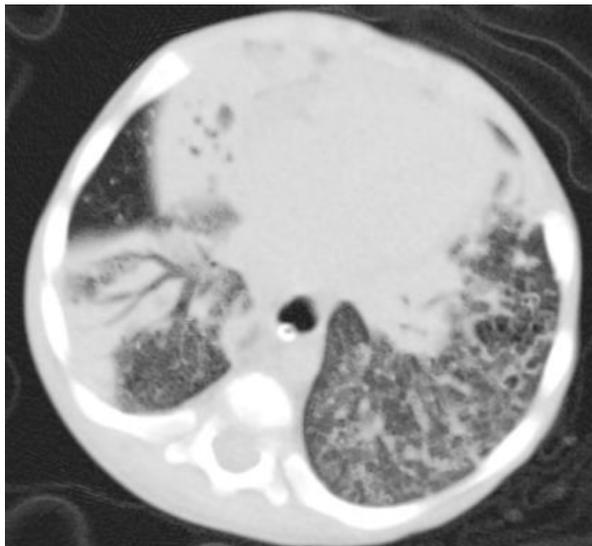


Рис.13. Средняя и нижняя доли правого лёгкого и передне-базальные отделы нижней доли левого лёгкого инфильтрированы, с аэробронхограммой в толще. На остальном протяжен на фоне сниженной пневматизации паренхимы по типу «матового стекла» определяются кистовидные бронхоэктазы, полиморфные очаги.



Рис.14. Печень увеличена в размерах, плотность снижена СП до -70-35 ед.НУ.

мы (или инфильтраты), которые чаще располагались рядом с бронхами, а также увеличенные и деформированные лимфатические узлы рядом с корнем пораженного легкого.

При оценке локализации патологического процесса в лёгких у больных, проживающих в новых Российских регионах и поступивших для верификации диагноза было установлено, что наиболее часто у детей с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания был установлен инфильтративный туберкулёз лёгких у 3 пациентов (33,3%), с одинаковой частотой выявляли диссеминированный туберкулёз лёгких и туберкулёзный плев-

рит (по 22,2%), очаговый туберкулёз, туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации (ТВГЛУ) (по 11,1%). По данным КТ исследования органов грудной полости у 2 детей определено одновременное поражение верхней, нижней и средней долей, при этом оценка характера и размера очагов туберкулёза у больных по данным КТ показала, что выявлялись мелкие и средние очаги у больных с очаговой, инфильтративной и диссеминированной формами – 6 человек (66,6%). Особенностью этих очагов являлось то, что они не имели чётких контуров, обладали малой плотностью и располагались хаотично.

Ведущими факторами риска, способствующими инфицированию и заболеванию туберкулёзом детей и подростков из групп социального риска, являлись: эпидемиологический, социальный (неблагополучные социально-бытовые условия до 100% семей, миграция до 45,0%), медико-биологические (хронические и сопутствующие заболевания у 87 %, некачественная вакцинация против туберкулёза у 52,0%, особенно в семьях мигрантов и беженцев у 70,2%).

Следовательно, среди данного контингента должны быть выделены и учтены группы повышенного риска заболевания туберкулёзом. В широкой лечебной сети к этим группам относят лиц, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких, сахарным диабетом, психическими расстройствами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, алкоголизмом и токсикоманиями, людей с заболеваниями, требующими терапии большими дозами гормональных препаратов и др.

Следует также уделить особое внимание лицам, которые требуют пристального внимания врачей-терапевтов и фтизиатров. Это практически здоровые люди, которые в прошлом болели и лечились от туберкулёза, контактные по туберкулёзу, рентгеноположительные (остаточные метатуберкулёзные изменения), реагирующие на туберкулин инфильтратом 21 мм и более или папулой меньшего размера, но с лимфангитом, региональным лимфаденитом, везикулами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ определил, что основной причиной инфицированности МБТ и заболевания туберкулёзом у детей и подростков, проживающих в новых Российских регионах является воздействие на организм ряда неблагоприятных факторов риска возникновения туберкулёза.

Уровень медицинского обслуживания и противотуберкулёзных мероприятий, проводимых в данной группе социального риска, является недостаточным по объективным и субъективным причинам.

В подростковом возрасте большое значение для активного выявления туберкулеза имеют лучевые методы диагностики. Компьютерная томография позволяет верифицировать диагноз в 98% случаев, что, в свою очередь, определяет возможность своевременно начать специфическую терапию больным туберкулезом, предотвратить гипердиагностику туберкулеза, а также направить к врачам других специальностей детей с неспецифической патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

ЛИТЕРАТУРА

- Шепелева Л. П., Тюрин И. Е., Кравченко А. Ф., Карымова Л. Э. Оптимизация использования рентгенологических методов диагностики при обследовании детей и подростков на туберкулез. *Якутский медицинский журнал*. 2014;1(45):64-68. doi:10.17816/PED8394-100.
- Юдин А. Л., Афанасьева Н. И., Мясников Д. А., Юматова Е. А. Рентгенологические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. *Лучевая диагностика и терапия* 2016;(4):3545. doi:10.22328/2079-5343-2016-4-35-45.
- Мишин В. Ю., Мишина А. В., Лежнев Д. А., Собкин А. Л., Шашенков И. В. Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной Herpes simplex virus, Cytomegalovirus Human и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):645-650. doi:10.26442/2075-1753.2022.9.201937.
- Фтизиатрия. Национальное руководство. Краткое издание под ред. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010.
- Бородулина Е. А., Еременко Е. П., Бородулин Б. Е. Профилактика и раннее выявление туберкулезной инфекции у детей и подростков. *Кнорус: учебное пособие*. Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ООО «ОФОРТ»; 2022.
- Белогорцева О. И., Шехтер И. Е., Доценко Я. И., Андреева Е. Г., Грыць Л. Г. Туберкулез у детей на Украине. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(8):20-21. doi:10.21292/2075-1230-2014-0-8-20-21.
- Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(1):11-17. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17.
- Ванеева Т. В., Куликовская Н. В., Краснова М. А., Бондаренко Г. В., Рыманова И. В., Собкин А. Л., Сафонова С. Г. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2016;(2):66-71. doi:0.17816/EID40938.
- Синицына А. В., Гаврилов П. В., Синицын А. В., Михайлова С. В., Прибыток К. В., Синельникова Е. В. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. *Педиатрия*. 2017;8(3):94-100. doi:10.17816/PED8394-100.
- Синицына А. В., Синельникова Е. В., Лозовская М. Э., Кривохиж В. Н., Гаврилов П. В., Осипова М. А. Возможности метода ультразвукового исследования в ранней дифференциальной диагностике туберкулеза лимфатических узлов. *Лучевая диагностика и терапия*. 2016;(1):58-63. doi: 10.22328/2079-5343-2016-1-58-63.
- Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2023;101(2):8-12.
- Вальц И. А., Лазарева Л. В., Козлова А. В. Анализ эффективности Диаскинтеста как метода верификации туберкулеза у детей. *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн*. 2019;4(59). Доступно по: URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/7448>. Ссылка активна на 01.06.2023.
- Мишин В. Ю. Туберкулинодиагностика; 2013.
- Бородулина Е. А., Ахмерова Т. Е., Васнева Ж. П., Еременко Е. С., Бородулин Б. Е., Амосова Е. А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;(83):18-22.
- Управление Федеральной службы государственной статистики по Республике Крым и г. Севастополю. Доступно по: <https://82.rosstat.gov.ru>. Ссылка активна на 31.05.2023.

REFERENCES

- Shepeleva L. P., Tyurin I. E., Kravchenko A. F., Karymova L. E. Optimizing the use of radiological methods of diagnosis at examining children and adolescents for TB. *Yakut medical*

- Journal. 2014;1(45):64-68. (In Russ.). doi: 10.17816/PED8394-100.
2. Yudin A. L., Afanas`eva N. I., Myasnikov D. A., Yumatova E. A. Clinical and radiological manifestations of tuberculosis in Hiv-positive patients. *Radiation diagnostics and therapy*. 2016;(4):3545. (In Russ.). doi:10.22328/2079-5343-2016-4-35-45.
 3. Mishin V. YU., Mishina A. V., Lezhnev D. A., Sobkin A. L., SHashenkov I. V. Clinic and diagnosis and comorbidity of respiratory tuberculosis and viral pneumonia caused by herpes simplex virus, cytomegalovirus human and Sars-Cov-2 in pathients with late-stage hiv infection with immunodeficiency *Consilium Medicum*. 2022;24(9):645–650. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2022.9.201937.
 4. Phthisiology. National leadership. Short edition, ed. M.I. Perelman. Moscow: GEOTAR Media, 2010:504 (In Russ.)
 5. Borodulina E. A., Eremenko E. P., Borodulin B. E. Prevention and early detection of tuberculosis infection in children and adolescents. *Knorus: textbook Samara: Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. OFORT; 2022* (In Russ.).
 6. Belogorceva O. I., SHEkhter I. E., Docenko YA. I., Andreeva E. G., Gryc' L. G. Tuberculosis in children in Ukraine. *Tuberculosis and lung diseases*.2021;(8): 20-21. (In Russ.). doi.10.21292/2075-1230-2014-0-8-20-21.
 7. Aksenova V. A., Klevno N. I., Kavtarashvili S. M., Kazakov A.V., Pahlavonova A. D. The focus of tuberculosis infection as a risk of developing multidrug-resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and lung disease*. 2018;96(1):11-17. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17.
 8. Vaneeva T. V., Kulikovskaya N. V., Krasnova M. A., Bondarenko G. V., Rymanova I. V., Sobkin A. L., Safonova S. G. Results of the use of immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2016;(2):66-71. (In Russ.). doi: 0.17816/EID40938.
 9. Sinitsyna A. V., Gavrilov P. V., Sinitsyn A. V., Mikhailova S. V., Profitok K. V., Sinelnikova E. V. Results of the use of immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2017;8(3):94–100. (In Russ.). doi: 10.17816/PED8394-100.
 10. Sinitsyna A. V., Sinelnikova E. V., Lozovskaya M. E., Krivokhizh V. N., Gavrilov P. V., Osipova M. A. V. The possibilities of ultrasound method in the early differential diagnosis of lymph node tuberculosis. *Radiation diagnostics and therapy/ Radiation diagnostics and therapy*. 2016;(1):58-63. (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2016-1-58-63.
 11. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):8–12 (In Russ.).
 12. Val'c I. A., Lazareva L. V., Kozlova A. V. Analysis of the efficiency of Diaskintest as a method of verification of tuberculosis in children. *Universum: Medicine and pharmacology: electron. scientific journal Universum*. 2019; 4(59). (In Russ.). Available at: URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/7448>. Accessed may 31, 2023.
 13. Mishin V. Yu. *Tuberculin diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).
 14. Borodulina E. A., Akhmerova T. E., Vasneva Zh. P., Eremenko E. S., Borodulin B. E., Amosova E. A. Features of immunodiagnosis of local forms of tuberculosis in children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;4(83): 18-22. (In Russ.).
 15. Federal State Statistics Service for the Republic of Crimea and Sevastopol. (In Russ.). Available at: <https://82.rosstat.gov.ru>. Accessed may 31, 2023.

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИМИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

Рымаренко Н. В., Лагунова Н. В., Сизова О. А., Рыбалко О. Н., Марчукова А. Ю., Вяльцева Ю. В.

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

Для корреспонденции: Рыбалко Ольга Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: zigaron@mail.ru

For correspondence: Rybalko Olga Nikolaevna, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics with a course of pediatric infectious diseases Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: zigaron@mail.ru

Information about authors:

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

Lagunova N. V., <https://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

Sizova O. A., <https://orcid.org/0000-0002-1443-3566>

Rybalko O. N., <http://orcid.org/0000-0002-0904-0901>

Marchukova A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5544-5168>

Vyaltseva Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-7707-6914>

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день глобальное распространение во всем мире коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 определяет необходимость изучения клинических особенностей COVID-19 у детей, особенно от 0 до 12 месяцев. В Российской Федерации дети до года составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19 от общей популяции заболевших детей. Клиническая картина COVID-19 у детей разнообразна, поэтому требует детального анализа для определения правильной тактики лечения. **Цель.** Оценка клинического течения COVID-19 у детей до года на основе анализа педиатрического сектора многоцентровой базы данных в катмнезе. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 326 детей в возрасте 0-12 месяцев с документально подтвержденным положительным результатом при SARS-CoV-2 тест на амплификацию нуклеиновых кислот, который был проведен в приемном отделении ГБУЗ РК «РДИКБ» г. Симферополя и ГБУЗ РК «ЦГБ» г. Алушты. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в течение года. Проводились лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования. Результаты. В нашем исследовании наиболее распространенным симптомом была фебрильная или субфебрильная лихорадка, которая регистрировалась у 156 (48%) детей. Другие симптомы включали кашель у 103 (32%) детей и выраженные катаральные явления у 97 (30%). Большинство детей до года были с диареей - 80 (25%), рвотой - 43 (13%), сыпью в виде экзантемы - 26 (8%). Тяжесть заболевания у обследованных была классифицирована как легкая 237 (73%), умеренная 89 (27%); случаи тяжелой инфекции отсутствовали. Стабилизация лабораторных данных до нормальных показателей у доношенных детей отмечалась через 1 месяц после лечения, у недоношенных детей через 3 месяца, улучшение инструментальных показателей фиксировалось в течении 3-6 месяцев после SARS-CoV-2 инфекции. **Заключение.** Сложность и вариабельность проявлений COVID-19 у детей до года предполагают, что ведение таких пациентов после острой фазы требует адаптированного к пациенту мультидисциплинарного подхода, который может быть обеспечен соответствующими реабилитационными программами.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная болезнь, дети до года, омикрон, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, постковидная реабилитация.

CATAMNESTIC OBSERVATION OF CHILDREN UNDER ONE YEAR OLD WHO SUFFERED FROM COVID-19 IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

Rymarenko N. V., Lagunova N. V., Sizova O. A., Rybalko O. N., Marchukova A. Yu., Vyaltseva Yu. V.

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

SUMMARY

The global spread of SARS-CoV-2 coronavirus infection determines the need to study clinical features of COVID-19 in children, especially from 0 to 12 months. In the Russian Federation, children under one year old make up 6-7% of the registered cases of COVID-19 from the general population of children. The clinical picture of COVID-19 in children is diverse; therefore, it requires a detailed analysis to determine correct treatment tactics. **The goal:** the aim of the study was to assess the clinical course of COVID-19 in children under one year old based on the analysis of the pediatric sector of the multicenter database in the catamnesis. **Materials and methods.** 326 children aged 0-12 months participated in the study with a documented positive result for SARS-CoV-2 nucleic acid amplification test conducted in the reception department of Children Hospital. Catamnestic observation was carried out throughout one year. Laboratory, instrumental and genetic research methods were included. Results. In our study, the most common symptom was high fever, recorded in 156 (48%) children. Other symptoms included

cough in 103 (32%) children and pronounced catarrhal phenomena in 97 (30%). The majority of children under one year had diarrhea - 80 (25%), vomiting - 43 (13%), rash in the form of exanthema - 26 (8%). The severity of the disease in the examined patients was classified as mild 237 (73%) and moderate 89 (27%); there were no cases of severe infection. Stabilization of laboratory data to normal values in full-term infants occurred 1 month after treatment, in premature infants' 3 months later; improvement of instrumental indicators was recorded within 3-6 months after SARS-CoV-2 infection. **Conclusion.** The complexity and variability of COVID-19 manifestations in children under one year old suggest that management of such patients after the acute phase should not follow a single generalized approach, but rather it should be based on a multidisciplinary approach adapted to the patient, which could be provided by appropriate rehabilitation programs.

Key words: COVID-19, coronavirus disease, infant, omicron, human recombinant interferon alpha-2b, post-covid rehabilitation.

В мире сведения о распространенности COVID-19 у детей отличаются значительной вариабельностью. Согласно Всемирной организации здравоохранения дети до 1 года составили 15% педиатрических случаев COVID-19. В Российской Федерации среди детей до года было зарегистрировано 6-7% случаев COVID-19 от общей популяции заболевших детей [1; 2].

Клиническая картина COVID-19 у детей разнообразна. Течение заболевания у большинства детей было бессимптомным или со стертой клинической симптоматикой, которая проходит в течение 1-2 недель. Однако, у 10% детей была тяжелая форма COVID-19 с пневмонией, сопровождающейся одышкой и гипоксией, а у 5% пациентов регистрировался тромбоз, септический шок и полиорганная недостаточность как следствие цитокинового шторма, возникающего в результате аномальной реакции иммунной системы [3].

Наиболее часто регистрируемыми клиническими симптомами инфекции SARS-CoV-2 у детей являются лихорадка, кашель, боль в горле, катаральные явления, изменения обоняния и вкуса. В исследовании, проведенном Kainth et al. (2020), лихорадка присутствовала у 86% детей, симптомы со стороны нижних дыхательных путей у 60% и желудочно-кишечные симптомы у 62% детей до года [4].

Причины более легкого течения инфекции среди детей неоднозначны. Выдвигались гипотезы о возможной перекрестной резистентности, обусловленной наличием антител, вырабатываемых после заражения другими вирусными инфекциями в раннем детстве, что было продемонстрировано в крупных популяционных исследованиях [5]. Отмечалось, что на течение инфекции у детей до года влияет более низкая частота сопутствующих заболеваний и различия в иммунных реакциях, которые снижают риск цитокиновой реакции активации [6].

She, J., Liu, L. & Liu, W. (2020) доказали, что экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (ACE2), с которым SARS-CoV-2 связывается с клетками доступа, является самой низкой в эпителии носа у детей раннего возраста и увеличивается с возрастом [7].

Следовательно, клиническая картина течения SARS-CoV-2 у детей до года недостаточно изучена, в связи со сложностью своевременной диагностики и требует детального анализа данных и сопоставления с имеющимися случаями в мировой литературе.

Целью исследования была оценка клинического течения COVID-19 у детей до года на основе анализа педиатрического сектора многоцентровой базы данных в катамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 326 детей в возрасте 0-12 месяцев с документально подтвержденным положительным результатом при SARS-CoV-2 тест на амплификацию нуклеиновых кислот, который был проведен в приемном отделении ГБУЗ РК «РДИКБ» г. Симферополя и ГБУЗ РК «ЦГБ» г. Алушты. Из 326 инфицированных детей 84% были госпитализированы. Пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия родителя и/или законного опекуна. После выписки из стационара, ежемесячное наблюдение за пациентами проводилось амбулаторно в условиях детской поликлиники, с комплексом клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования в течение года.

Эпидемиологические опросы проводились на основе электронных анкет. При анализе учитывались данные о демографии, клинических признаках, лабораторных отклонениях и сопутствующих заболеваниях. Демографические данные включали возраст и пол. Эпидемиологические данные включали: историю любых международных поездок за 14 дней до начала заболевания, продолжительность симптомов до проявления и сопутствующая патология. Все симптомы на момент поступления и во время госпитализации были задокументированы. Тяжесть заболевания пациентов COVID-19 была классифицирована как легкая, без потребности в дополнительном кислороде, умеренная, с дополнительной кислородной респираторной поддержкой. Показанием к госпитализации

была лихорадка, симптомы инфекции в дыхательных путях и патология желудочно-кишечного тракта в виде рвоты и диареи. Высокая температура определялась как температура поверхности тела более 38,5°C, а субфебрильная температура определялась как 37,0°C–38,5°C. Были записаны результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, которые проводились по клиническим показаниям. Лабораторное подтверждение инфекции SARS-CoV-2 было диагностировано по положительному результату полимеразной цепной реакции в реальном времени на мазке из носоглотки, выполненном в сертифицированных лабораториях молекулярной диагностики с использованием методов тестирования RT-PCR на инфекцию SARS-CoV-2. Диагноз COVID-19 был основан по диагностическому коду U07.1 Международной статистической классификации болезней (МКБ-10). Первичная медицинская информация (истории болезни, результаты специальных исследований) в процессе исследования, проверялась и заносилась в компьютерную базу данных. Статистическую обработку данных, полученных в процессе исследования, проводили с помощью компьютерного пакета STATISTICA для Windows. Определение основных статистических характеристик: среднее, ошибка среднего и стандартное отклонение осуществляли в разделе описательной статистики. При сравнении статистических совокупностей использовали параметрические и непараметрические методы исследования. Исследование было проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации 1964 года, согласно поздним редакциям данного документа и локальным протоколам этического комитета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети в возрасте до 1 года с диагнозом COVID-19 составляли 29,1% (326/1121) от изученной педиатрической популяции в Республике Крым. Во время первой волны пандемии – 8,3% (25/302) детей до года, а во время второй волны – 28,2% (130/461) были дети от 0-12 месяцев, в третью волну зарегистрировано 47,8% (171/358) детей до года. Среди обследованных детей преобладали мальчики – 72%, девочки – 28%. Следует отметить, что 209 (64%) обследованных детей были доношенными и 117 (36%) недоношенными детьми со средним гестационным сроком при рождении 35,0±0,8 недель. Возраст детей на момент постановки диагноза варьировал от 25 дней до 12 месяцев, а средний возраст составлял 6,0±0,5 месяцев для доношенных детей и 4,0±0,5 месяца для недоношенных детей. Младенцы в возрасте до 1 месяца составляли 8% (26/326) от исследуемой группы. Значительное увеличение числа случаев заболевания среди детей до года было зарегистрировано во время 3-й волны пандемии, обусловленной штаммом омикрон. Заболеваемость COVID-19 среди детей до года в различных странах оценивается в 1-2% от всех зарегистрированных случаев, а в странах с большим количеством проведенных тестов показатели достигали 5-13% [8].

В нашем исследовании наиболее распространенным симптомом была фебрильная или субфебрильная лихорадка, которая регистрировалась у 156 (48%) детей. Другие симптомы включали кашель у 103 (32%) детей и выраженные катаральные явления у 97 (30%). Большинство детей до года были с диареей – 80 (25%), рвотой – 43 (13%), сыпью в виде экзантемы – 26 (8%). Тяжесть заболевания у обследованных была классифицирована: легкая 237 (73%), умеренная 89 (27%) и случаи тяжелой инфекции отсутствовали. В таблице 1 проведена сравнительная оценка клинических изменений при COVID-19 у доношенных и недоношенных детей.

Таблица 1

Особенности клинических проявлений COVID-19 у доношенных и недоношенных детей до года

Клинические проявления заболевания	Доношенные дети (n=209)	Недоношенные дети (n=117)
Фебрильная/субфебрильная температура	87 (26,7%)	69 (21,3%)
Изменения со стороны респираторной системы (катаральные проявления, кашель, отдышка)	74 (23,7%)	126 (38,3%)
Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея)	58 (17,8%)	65 (20,2%)
Кожные изменения (экзантема, дерматит)	9 (2,8%)	17 (5,2%)

Согласно полученным результатам клинических изменений, следует отметить, что у доношенных детей преобладала фебрильная и субфебрильная лихорадка – 26,7%, в то время как у недоношенных детей наибольшими клиническими проявлениями COVID-19 были изменения со стороны дыхательной системы – 38,3%. Другие изменения органов и систем отмечались у недоношенных и доношенных детей в равном соотношении.

В исследовании были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания у 78 (24%) детей до года: врожденные пороки сердца – 38 (11,7%), церебральная ишемия легкой – 22 (6,8%) и умеренной степени – 8 (2,5%), атопический дерматит – 10 (3%). На основании клинических симптомов и рентгенологического исследования грудной клетки пневмония была диагностирована в ходе инфекции SARS-CoV-2 у 83 (25%) детей. Лабораторные отклонения у детей до года с пневмонией включали повышенный уровень D-димера $608,5 \pm 100$ нг/мл.

У 69% пациентов желудочно-кишечные симптомы сопровождалась повышением температуры выше $38,5^\circ\text{C}$. В этой группе детей у 11% были сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (открытое овальное окно, открытый артериальный проток). Среди детей до года с желудочно-кишечными симптомами, повышенными уровнями D-димера $512,7 \pm 100$ нг/мл. Кожные проявления у детей до года наблюдались в виде экзантемы у 26 (8%) пациентов и не сопровождалась повышением D-димера. Кроме того, дети со штаммом омикрон были статистически значимо младше по сравнению с пациентами во время первой и второй волны заболевания коронавирусной инфекцией ($p < 0,0001$). Отдельно были проанализированы основные изменения лабораторных показателей у обследованных детей до года и катamnестические данные по эффективности проводимой терапии.

По данным клинического анализа крови, у 221 (68%) ребенка была выявлена анемия (уровень гемоглобина варьировался от 85 г/л до 110 г/л, среднее значение – $89,1 \pm 10$ г/л), тромбоцитоз (от 560 тыс./мкл до 620 тыс./мкл, среднее значение – $510,6 \pm 50$ тыс./мкл) – у 130 (40%) обследованных пациентов и умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ – $15 \times 10^9/\text{л}$ – у 117 (36%) детей. На фоне применения интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного клинические показатели крови стабилизировались у доношенных детей через 3 месяца после болезни, у недоношенных детей через 6 месяцев после COVID-19.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ - от 34 до 45 Ед/л) у 78 (24%) па-

циентов и аспаратаминотрансфераза (АСТ – от 47 до 96 Ед/л) у 238 (73%) детей. Однако, после лечения интерфероном альфа-2b через месяц после болезни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы у доношенных и недоношенных детей соответствовали возрастной норме, в то время у детей, не получавших лечение, АЛТ и АСТ сохранялись высокие в течение 3 месяцев.

Маркеры системного воспаления фиксировали у всех детей: СОЭ составляла 15–14 мм/ч, повышение уровня СРБ — в большинстве случаев не более 6 норм, уровень D-димера равнялся $350,8 \pm 150$ нг/мл. Нормализация показателей отмечалась в течение нескольких недель после болезни у доношенных детей и через месяц у недоношенных детей.

Общий анализ мочи отражал минимальную лейкоцитурию, протеинурию (от 0,1 г/л до 6 г/л), цилиндрурию. Азотемия отмечалась преимущественно у недоношенных детей: средний уровень мочевины $38,4 \pm 5$ ммоль/л, средний уровень креатинина $12,9 \pm 5$ мг/л.

На фоне применения интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного клинические показатели мочи стабилизировались у доношенных детей через 1 месяца после болезни, у недоношенных детей через 3 месяца после болезни.

На нейросонографии (НСГ) у детей до года отмечалась вентрикулодилатация боковых желудочков первой степени: у 104 (32%) доношенных детей, у 73 (22,4%) недоношенных пациентов, у 49 (15%) без патологических изменений у доношенных детей. Расширение межполушарной щели до $10 \pm 0,5$ мм отмечалось у 34 (10,4%) детей в популяции недоношенных. Повышение сосудистой пульсации на базилярной артерии регистрировалось у 10 (3,1%) недоношенных и 18 (5,5%) доношенных детей. Показатели НСГ восстанавливались через 3 месяца после COVID-19 в обеих группах обследованных.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 186 (57%) недоношенных детей выявлены изменения, в виде повышения эхогенности поджелудочной железы и увеличения ее размеров, превышающие 1 сигму нормальных возрастных параметров. У 75 (23%) доношенных пациентов отмечались увеличение правой доли печени и отклонение размеров селезенки на 2 медианы от нормальных показателей, соответствующих возрасту ребенка. Спленомегалия сохранялась в течение 1 месяца после болезни у доношенных, а у недоношенных детей, признаки поражения поджелудочной железы регрессировали в конце 3 месяца после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

По данным УЗИ почек с доплерографией сосудов, почки были увеличены в размерах у 37% де-

тей, кортикальный кровоток был снижен у 95 (29%) детей при поступлении. На фоне лечения кровотоки восстановились у всех детей в течение 1 месяца, структура паренхимы почек и размеры нормализовались после 3 месяцев динамического наблюдения.

На ЭКГ спектр нарушений у обследованных детей был представлен преимущественно тахикардиями: синусовой тахикардией у 67 (20,6%)

недоношенных детей, предсердной экстрасистолией – у 59 (18%) доношенных детей и АВ-блокадой 1 степени у 25 (7,7%) недоношенных и 18 (5,5%) доношенных детей.

В таблице 2 проведена сравнительная оценка изменений инструментальных методов исследования при COVID-19 у доношенных и недоношенных детей.

Таблица 2

Особенности изменений инструментальных методов исследования при COVID-19 у доношенных и недоношенных детей до года

Результаты инструментальных методов исследования	Доношенные дети (n=209)	Недоношенные дети (n=117)
НСГ (вентрикулодилатация, расширение межполушарной щели, повышение сосудистой пульсации на базиллярной артерии)	122 (37,5%)	117 (35,5%)
УЗИ органов брюшной полости (гепатомегалия, спленомегалия)	75 (23%)	186 (57%)
ЭКГ (синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, АВ блокады)	77 (23,5%)	92 (28,3%)

Учитывая полученные результаты исследования в результате сравнительного анализа данных для недоношенных детей характерны изменения на УЗИ органов брюшной полости – 186 (57%), в то время как для доношенных детей – изменения на нейросонограмме – 122 (37,5%).

Лечение заболевания проводилось согласно основным клиническим рекомендациям Российской Федерации. Использовался препарат интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный в виде свечей и мази, что обеспечивало простое, физиологическое применение препарата, более приемлемое для детей разных возрастных групп. ИФН- α 2b с антиоксидантами на сегодняшний день является основным противовирусным препаратом для лечения детей до 2 лет с легкими и среднетяжелыми формами [9].

В лечении также применялись следующие жаропонижающие препараты: парацетамол у 68 (43%), ибупрофен у 34 (22%) и комбинация парацетамола и ибупрофена у 54 (35%). Следует отметить, что антибиотики применялись статистически значимо чаще у больных детей во время второй волны (33%, $p=0,0001$), что связано с более тяжелым течением COVID-19 в результате осложнений бактериальной инфекцией.

Статистически достоверно отличалась средняя продолжительность заболевания штаммом омикрон. У детей, получавших интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный, составляла $8,22 \pm 0,9$ дней, у детей, не получавших такое лечение, продолжительность заболевания была выше – $14,08 \pm 1,1$ дней ($p=0,0462$). Интенсивность

проявления клинических симптомов у детей при лечении интерфероном альфа-2b была менее выражена и присутствовали кашель и кожные проявления, в то время как у детей без интерферона альфа-2b отмечались, кроме кашля, фебрильные судороги и диспепсические проявления в виде рвоты и диареи. Следовательно, применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного интраназально и ректально повышает местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей и общий иммунитет, что улучшает сопротивляемость организма ребенка к инфекции, снижает тяжесть течения заболевания, уменьшает длительность заболевания и снижает риск возникновения осложнений.

В период активности штамма омикрон наиболее эффективной тактикой был ИФН- α 2b с антиоксидантами, который способствовал стабилизации клинической картины и нормализации лабораторных показателей у детей до года, препятствовал формированию осложнений и отдаленных последствий COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ

В международных исследованиях 97,9% младенцев имели преимущественно легкое течение заболевания. Однако было обнаружено, что дети до года были более склонны к тяжелому течению заболевания, чем дети старшего возраста, и составляли самый высокий процент (32%) тяжелобольных детей в педиатрической популяции [10; 11]. Однако в нашем исследовании ни у одного ребенка до года не было тяжелого течения забо-

левания COVID-19. Тяжесть заболевания у обследованных была классифицирована: легкая у 237 (73%) детей, умеренная – у 89 (27%) пациентов.

Во многих публикациях авторы сообщают о желудочно-кишечных симптомах, таких как боль в животе, рвота и диарея, которые были первыми симптомами заболевания у детей до года [12; 13]. В нашем исследовании клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта присутствовали у 38% детей и были представлены гастроэнтеритными проявлениями: рвота и диарея.

В рандомизированных исследованиях кожные симптомы наблюдались у 42% пациентов до года. Кожные проявления могут варьироваться от сыпи (макулопапулезной, крапивничной, везикулярной) до болезненных поражений на руках и стопах, напоминающих обморожения. В других исследованиях поражения кожи проявлялись в виде множественных круглых эритематозных или пурпурных пятен у 20% детей и крапивницы на кистях и стопах у 15% пациентов [14; 15]. В настоящем исследовании наблюдались изменения со стороны кожи в виде экзантемы на стопах и ладонях у 8% детей до года.

Учитывая длительный период изменения лабораторных и инструментальных показателей у детей до года после COVID-19, клинического наблюдения за состоянием ребенка недостаточно. Требуется базовых и специфических методов обследования в катамнезе для предотвращения осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инфекция COVID-19 у детей до года проявлялась изменениями со стороны респираторного тракта у 62% детей, субфебрильной и фебрильной лихорадкой у 48% обследованных детей и патологией со стороны желудочно-кишечного тракта у 38% обследованных.

Сложность и вариабельность проявлений COVID-19 у детей до года предполагают, что ведение таких пациентов после острой фазы зависит от адаптированного к пациенту мультидисциплинарного подхода, который может быть обеспечен соответствующими реабилитационными программами. Необходимы дальнейшие исследования симптомов COVID-19 у разных возрастных групп и написание соответствующих реабилитационно-реабилитационных программ. Следовательно, влияние COVID-19 и персистирующих симптомов через три месяца после заражения на различные органы у детей из группы риска требует тщательного анализа и изучения. Применение интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного повысило общий иммунитет и сопротивляемость организма и укрепило местный иммунитет слизистых оболочек верхних ды-

хательных путей сократив длительность течения заболеваемости и интенсивность проявления клинических симптомов COVID-19 у детей до года.

Стабилизация лабораторных данных до нормальных показателей у доношенных детей отмечалась через 1 месяц после лечения, у недоношенных детей через 3 месяца, улучшение инструментальных показателей фиксировалось в течение 3-6 месяцев после SARS-CoV-2 инфекции. Следовательно, реабилитационно-реабилитационные мероприятия необходимы для доношенных детей в течение 3 месяцев после COVID-19, а для недоношенных детей в течение 6 месяцев с проведением клинико-лабораторного и инструментального мониторинга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamasoba D., Kimura I., Nasser H., Morioka Y., Nao N., Ito J. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant. *BioRxiv*. 2022;57:320-325. doi: 10.1101/2022.02.14.480335
2. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д., Баранов А. А., Батышева Т. Т., Вашакмадзе Н. Д., Вершинина М. Г., Вишнева Е. А., Глазырина А. А., Гордеева О. Б., Дьяконова Е. Ю., Жолобова Е. С., Заболотский Д. В. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID19), у детей. *Версия 2. Педиатрическая фармакология*. 2020;17(3):187–212. doi:10.15690/pf.v17i3.2123
3. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1135–38. doi: 10.1515/cclm-2020-0272 63.
4. Tan Y. P., Tan B. Y., Pan J., Wu J., Zeng S. Z., Wei H. Y. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. *J Clin Virol*. 2020;104:353. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104353
5. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z. J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*. 2020;323:1313–4. doi: 10.1001/jama.2020.2131
6. Singh T., Heston S. M., Langel S. N., Blasi M., Hurst J. H., Fouda G. G. Lessons from COVID-19

in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2006–13. doi: 10.1093/cid/ciaa547

7. Hong H., Wang Y., Chung H. T., Chen C. J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019. (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020;61:131–2. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001

8. Dhochak N., Singhal T., Kabra S. K., Lodha R. Pathophysiology of COVID19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87:537–46. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y

9. Заплатников А.Л., Горев В.В., Дмитриев А.В. и др. Педиатрические вопросы о новой коронавирусной инфекции – есть ли на них сегодня ответы? *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;1:16–19. doi: 10.26442/26586630.2020.1.200122

10. Parri N., Lenge M. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:187–90. doi: 10.1056/NEJMc2007617 30.

11. de Ceano-Vivas M., Martín-Espín I., Del Rosal T. SARS-CoV-2 infection in ambulatory and hospitalised Spanish children. *Arch Dis Child.* 2020;105:808–9. doi: 10.1136/archdischild-2020-319366 31.

12. Soltani J., Sedighi I., Shalchi Z., Sami G., Moradveisi B., Nahidi S. Pediatric coronavirus disease 2019. (COVID-19): an insight from west of Iran. *North Clin Istanb.* 2020;7:284–91. doi: 10.14744/nci.2020.90277 16. Tang, A. et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1337–1339.

13. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;16:16-20. doi:10.1038/s41591-021-01283-z. 13. Taylor L. Covid-19: omicron drives weekly record high in global infections. *BMJ.* 2022; 376:66-68. doi: 10.1136/bmj.o66

14. Cao Y., Wang J., Jian F., Xiao T., Song W., Yisimayi A. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2022; 602:657– 663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3

15. Kim M. K., Lee B., Choi Y. Y., Um J., Lee K. S., Sung H. K. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022; 37:6–10. doi: 10.3346/jkms.2022. 37.

REFERENCES

1. Yamasoba D., Kimura I., Nasser H., Morioka Y., Nao N., Ito J. Virological characteristics of SARS-CoV-2 BA.2 variant. *Bio Rxiv.* 2022;57:320-325. doi: 10.1101/2022.02.14.480335

2. Alexandrovich Y.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T.,

Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., Dyakonova E.Yu., Zholobova E.S., Zabolotsky D.V. Features of clinical manifestations and treatment of the disease, caused by a new coronavirus infection (COVID19), in children. Version 2. *Pediatric pharmacology.* 2020. Vol.17, No. 3. Pp.187-212. [https://doi: 10.15690/pf.v17i3.2123](https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123) (In Russ.).

3. Henry B. M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1135–38. doi: 10.1515/cclm-2020-0272 63.

4. Tan Y. P., Tan B. Y., Pan J., Wu J., Zeng S. Z., Wei H. Y. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. *J Clin Virol.* 2020;20127:104353. doi: 10.1016/j.jcv.2020.1 04353

5. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z. J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama.* 2020;323:1313–4. doi: 10.1001/jama.2020.2131

6. Singh T., Heston S. M., Langel S. N., Blasi M., Hurst J. H., Fouda G. G. Lessons from COVID-19 in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2006–13. doi: 10.1093/cid/ciaa547

7. Hong H., Wang Y., Chung H. T., Chen C. J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019. (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol.* 2020;61:131–2. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001

8. Dhochak N., Singhal T., Kabra S. K., Lodha R. Pathophysiology of COVID19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87:537–46. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y

9. Заплатников А.Л., Горев В.В., Дмитриев А.В. и др. Педиатрические вопросы о новой коронавирусной инфекции – есть ли на них сегодня ответы? *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;1:16–19. doi: 10.26442/26586630.2020.1.200122

10. Parri N., Lenge M. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:187–90. doi: 10.1056/NEJMc2007617 30.

11. de Ceano-Vivas M., Martín-Espín I., Del Rosal T. SARS-CoV-2 infection in ambulatory and hospitalised Spanish children. *Arch Dis Child.* 2020;105:808–9. doi: 10.1136/archdischild-2020-319366 31.

12. Soltani J., Sedighi I., Shalchi Z., Sami G., Moradveisi B., Nahidi S. Pediatric coronavirus disease 2019. (COVID-19): an insight from west of Iran. *North Clin Istanb.* 2020;7:284–91. doi: 10.14744/nci.2020.90277 16. Tang, A. et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26(6): 1337–1339.

13. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;16:16-20. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
13. Taylor L. Covid-19: omicron drives weekly record high in global infections. *BMJ*. 2022; 376:66-68. doi: 10.1136/bmj.o66
14. Cao Y., Wang J., Jian F., Xiao T., Song W., Yisimayi A. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*. 2022; 602:657– 663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3
15. Kim M. K., Lee B., Choi Y. Y., Um J., Lee K. S., Sung H. K. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022; 37:6–10. doi: 10.3346/jkms.2022. 37.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АБДОМИНОПТОЗА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Фоломеева Л. И.¹, Ильченко Ф. Н.², Семенов Ю. А.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ), 115446, Коломенский проезд д.4, Москва, Россия

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Ильченко Федор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №2 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ilchenko5252@mail.ru

For correspondence: Fedor N. Ilchenko, MD, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: ilchenko5252@mail.ru

Information about authors:

Folomeeva L. I., <http://orcid.org/0000-0002-0134-7183>

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Semenov Y. A., <http://orcid.org/0000-0002-3793-1832>

РЕЗЮМЕ

Цель. Улучшение хирургического лечения абдоминоптоза у пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, на основании сравнительной оценки эффективности различных методик абдоминопластики.

Материал и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 120 пациентов с деформациями передней брюшной стенки после бариатрического вмешательства. Пациенты были включены в 2 группы: группа 1 (сравнения) - 54 пациента, которым выполнялась абдоминопластика без сохранения фасции Скарпа; группа 2 (основная) - 66 пациентов, которым выполнялись вмешательства с сохранением фасции Скарпа. Результаты. Установлено, что частота осложнений в раннем послеоперационном периоде была выше в группе наблюдений, где удалялась фасция Скарпа. Наиболее частыми осложнениями были серома, краевой некроз кожно-жирового лоскута, нагноение послеоперационной раны. Общая частота осложнений составила 25,9% (14 случаев) в группе сравнения, а в основной группе было 5 случаев (7,6%) ($p=0,007$). Нарушения рубцевания в области выполненного хирургического вмешательства и показатели модифицированной Ванкуверской шкалы оценки признаков рубцовой деформации в большей степени статистически достоверно были выражены в группе сравнения. Положительная субъективная оценка пациентами эстетического результата проведенного лечения у пациентов основной группы свидетельствует о эффективности использования разработанного подхода, заключающегося в оставлении фасции Скарпа, по сравнению с результатами хирургического лечения пациентов группы сравнения. **Заключение.** Продемонстрирована высокая эффективность и преимущества предложенного подхода к хирургическому лечению абдоминоптоза, заключающегося в оставлении фасции Скарпа.

Ключевые слова: абдоминоптоз, абдоминопластика, герниопластика, грыжи передней брюшной стенки, бариатрическая хирургия, фасция Скарпа

SURGICAL TREATMENT OF ABDOMINOPTOSIS AFTER BARIATRIC INTERVENTIONS

Folomeeva L. I., Ilchenko F. N., Semenov Y.A.

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

SUMMARY

The goal: improve the surgical treatment of abdominoptosis in patients undergoing bariatric interventions, based on a comparative assessment of the effectiveness of various abdominoplasty techniques. **Material and methods.** The results of surgical treatment of 120 patients with anterior abdominal deformities after bariatric intervention were analyzed. Patients were included in 2 groups: group 1 (comparison) - 54 patients who underwent abdominoplasty without Scarpa's fascia preservation; group 2 (main) - 66 patients who underwent interventions with preservation of Scarpa's fascia. Results. It was established that the frequency of complications in the early postoperative period was higher in the observation group where Scarpa's fascia was removed. The most frequent complications were: seroma, marginal necrosis of the skin-fat flap, suppuration of the postoperative wound. The overall complication rate was 25.9% (14 cases) in the comparison group, and in the main group there were 5 cases (7.6%) ($p=0.007$). Scarring disorders in the area of the performed surgical intervention and the indicators of the modified Vancouver scale for assessing the signs of cicatricial deformity were more statistically significant in the comparison group. A positive subjective assessment by patients of the aesthetic result of the treatment performed in patients of the main group indicates the effectiveness of using the developed approach, which consists in leaving Scarpa's fascia, in comparison with the results of surgical treatment of patients in the comparison group. **Conclusion.** The high efficiency and advantages of the proposed approach to the surgical treatment of abdominoptosis, which consists in leaving Scarpa's fascia, have been demonstrated.

Key words: abdominoptosis, abdominoplasty, hernioplasty, hernia of the anterior abdominal wall, bariatric surgery, Scarpa's fascia

Лечение ожирения остается сложной и недостаточно разработанной проблемой. В качестве одного из наиболее эффективных путей ее решения рассматривается выполнение бариатрических вмешательств [1; 2]. Согласно современным рекомендациям, применение методов бариатрической хирургии является целесообразным у пациентов с ожирением при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением тяжелых заболеваний у пациентов с ИМТ более 35 кг/м². Выполнение таких операций позволяет снизить массу тела, улучшить качество жизни пациентов, как правило, позитивно влияет на течение сопутствующих ожирению заболеваний. К настоящему времени накоплена достаточно обширная доказательная база, убедительно подтверждающая эти положения [1; 3].

Остается актуальным вопрос о выборе наиболее эффективного варианта бариатрической операции. В последние годы наряду с открытыми операциями наблюдается интенсивное развитие методик эндоскопической бариатрической хирургии, которые с учетом высокой эффективности, минимальной инвазивности и низкой травматичности прочно занимают приоритетное место [4]. В то же время течение послеоперационного периода при таких операциях достаточно часто сопровождается помимо других осложнений прогрессированием или развитием абдоминоптоза и в целом деформацией живота, неудовлетворительным уровнем показателей качества жизни. Подобные изменения могут наблюдаться как при эндоскопическом доступе, так и после лапаротомии, и требуют хирургической коррекции [6; 7; 8; 9-12].

Все это обуславливает необходимость совершенствования техники повышения эффективности и безопасности таких повторных операций.

Однако, независимо от используемых специалистами хирургических технологий абдоминопластики у 20-30% оперированных больных результаты вмешательства нельзя считать полностью удовлетворительными, в том числе в связи с существенным снижением качества жизни и появлением косметических проблем у пациентов.

В этой связи, очевидно, что адекватность и целесообразность использования того или иного метода хирургического лечения абдоминоптоза и других деформаций передней брюшной стенки до настоящего времени оценены недостаточно и требуют дальнейшего изучения, что и послужило основанием к выполнению данного исследования.

Цель исследования улучшение хирургического лечения абдоминоптоза у пациентов, перенёсших бариатрические вмешательства, на основании сравнительной оценки эффективности различных методик абдоминопластики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 120 пациентов с деформацией передней брюшной стенки после бариатрического вмешательства, которым проводилось хирургическое лечение на базе хирургических отделений ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы и ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская ЦРКБ». Протокол клинического исследования получил одобрение Комитета по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол заседания № 1 от 25.01.2022).

Пациенты были включены в 2 группы:

- в группе 1 (сравнения) было 54 пациента, которым производилась абдоминопластика без сохранения фасции Скарпа;
- в группе 2 (основной) было 66 пациентов, которым выполнялись вмешательства с сохранением фасции Скарпа.

Выбор хирургической тактики зависел от толщины и распределения подкожно-жировой клетчатки, от формы живота, от степени диастаза прямых мышц живота, от наличия рубцов на коже передней брюшной стенки и общего состояния пациента.

При выполнении диссекции пациентам основной группы на апоневрозе сохраняли фасцию Скарпа, при этом максимально сохраняли анатомическую целостность сосудов этой зоны с целью профилактики послеоперационных раневых осложнений. В группе сравнения фасцию Скарпа не сохраняли.

Всем пациентам проводили обследование, которое включало комплекс клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

После проведенного хирургического лечения сравнивали частоту развития ранних и поздних осложнений. Через 6 и 12 месяцев после абдоминопластики оценивали наличие и выраженность рубцовых изменений кожи в области передней брюшной стенки с использованием модифицированной Ванкуверской шкалы оценки признаков рубцовой деформации П1 (тип рубца), П2 (консистенция), П3 (цвет), П4 (чувствительность рубца) [13].

Опрашивали пациентов на предмет их удовлетворенности эстетическим результатом хирургического лечения просили оценить внешний вид области вмешательства (по уровням «Отлично», «Хорошо», «Удовлетворительно», «Неудовлетворительно»).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ Statsoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Непрерывные количественные параметры представляли в виде средних значений с ошибкой

среднего. Сравнение показателей в связанных выборках проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

Сравнения частотных показателей выполняли с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера для попарных сравнений.

Статистическая значимость различий подтверждалась в случае не достижения p порого-

вого уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из табл. 1, пациенты, включенные в разные группы исследования, были близки по возрасту и антропометрическим показателям. Статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было.

Таблица 1

Возраст и антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа 1 (группа сравнения) (n=54)	Группа 2 (основная группа) (n=66)
Возраст, лет	54,6±6,8	52,5±4,9
Рост, см	174,3±8,3	172,1±6,8
Вес, кг	78,4±7,1	80,5±5,2
ИМТ, кг/м ²	25,9±2,8	27,1±3,4

Группы пациентов были также сопоставимы по степеням абдоминоптоза, у всех была I-II степень птоза (средняя).

Результаты осмотров области вмешательства в послеоперационном периоде свидетельствовали о том, что отёк и венозный застой в области выполненного вмешательства в большинстве случаев не наблюдались. Состояние больных на протяжении всего периода лечения оставалось удовлетворительным. Каких-либо отклонений, вызванных хирургическим вмешательством, со стороны внутренних органов отмечено не было. Психологический статус пациентов оставался в норме.

Оценка частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде показала, что в первой

группе наиболее частым из них была серома - 9 случаев (16,7%), тогда как во второй группе частота этого осложнения была статистически значимо ниже ($p=0,028$) 3 случая (4,5%) (табл. 2).

Также были отмечены случаи некроза тканевого лоскута и нагноения послеоперационной раны соответственно у 2 (3,7%) и 3 (5,6%) пациентов группы сравнения и по одному случаю (1,5%) в основной группе. Достоверных межгрупповых различий по этим показателям отмечено не было. Общая частота осложнений составила 25,9% (14 случаев) в группе сравнения, в то время как в основной группе было статистически значимо ($p<0,05$) в 3,4 раза меньше осложнений: 5 случаев (7,6%) ($p=0,007$).

Таблица 2

Частота раневых осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнения	Группа 1 (группа сравнения) (n=54)		Группа 2 (основная группа) (n=66)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Серома	9	16,7	3	4,5*	0,028
Некроз тканевого лоскута	2	3,7	1	1,5	0,445
Нагноение послеоперационной раны	3	5,6	1	1,5	0,220
Всего	14	25,9	5	7,6*	0,007

Примечание: * различия достоверны (при $p<0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 (группа сравнения) по критерию χ^2

Из отдаленных осложнений частота нарушений рубцевания в области выполненного хирургического вмешательства составила 13,0% в группе

сравнения (7 случаев), в то время как в основной группе значение данного показателя было достоверно меньше ($p=0,040$) 3,0% (2 случая) (табл. 3).

Таблица 3

Частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде

Осложнения	Группа 1 (группа сравнения) (n=54)		Группа 2 (основная группа) (n=66)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Нарушения рубцевания	7	13,0	2	3,0*	0,040

После проведенного хирургического лечения, как видно из табл. 4, через 6 месяцев после вмешательств у пациентов основной группы значение показателя Ванкуверской шкалы было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Через 12 месяцев после операции отмечалось уменьшение выраженности объективных составляющих этой шкалы и снижение значений оценки

субъективных ощущений у большинства пациентов. При этом наиболее выраженное уменьшение показателя Ванкуверской шкалы было характерно для пациентов основной группы. В этот срок исследования величина данного параметра у пациентов, в лечении которых применяли предложенный нами подход, была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) соответствующего значения в группе 1.

Таблица 4

Динамика показателя Ванкуверской шкалы выраженности рубцовых изменений кожи передней брюшной стенки, баллы, $M \pm m$

Срок исследования после операции	Группа 1 (группа сравнения) (n=54)	Группа 2 (основная группа) (n=66)
Через 6 месяцев	6,22±0,95	4,36±0,40*
Через 12 месяцев	4,74±0,64	2,58±0,63*

Примечание: * статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем группы 1 (критерий Манна-Уитни)

Сравнение субъективных оценок пациентами эстетического результата лечения показало, что в первой группе было достоверно больше ($p = 0,008$), чем во второй, больных, оценивавших результат как «отличный» (табл. 5).

Доли пациентов, которые считали эстетический результат «хорошим», также статистически значимо различались: в группе сравнения было только 18,5% (20 человек), в основной группе в 2 раза больше ($p = 0,031$) 36,4% (18 па-

циентов). В то же время в первой группе было 28 пациентов (51,9%), которые дали оценку «удовлетворительно», тогда как в группе 2 было 12 (18,2%) таких пациентов, то есть их доля была статистически значимо ниже ($p < 0,001$) в основной группе относительно группы сравнения. 4 пациента (7,4%) группы 1 оценили эстетический результат лечения как «неудовлетворительный», в то время как в группе 2 таких пациентов не было.

Таблица 5

Оценка эстетического результата лечения пациентами

Осложнения	Группа 1 (группа сравнения) (n=54)		Группа 2 (основная группа) (n=66)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Отлично	12	22,2	30	45,4*	0,008
Хорошо	10	18,5	24	36,4*	0,031
Удовлетворительно	28	51,9	12	18,2*	<0,001
Неудовлетворительно	4	7,4	-	-	0,025

Примечание: * статистически значимые межгрупповые различия (при $p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 (группа сравнения) по критерию χ^2

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия ожирение является одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения во многих странах, его распространенность быстро увеличивается в большинстве стран [14, 15]. В США почти 40% взрослых и 19% молодежи страдают ожирением [16]. В Корее с 2009 по 2018 гг. доля людей с избыточным весом, в том числе с абдоминальным ожирением, увеличилась до 35,7% и 23,8% соответственно [15].

Общепризнанно, что ожирение ухудшает состояние здоровья человека, повышает риск возникновения сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, обструктивное апноэ сна, и сокращает продолжительность жизни [17, 18]. Одним из современных подходов к лечению ожирения является применение методов бариатрической хирургии [3-6]. Однако, несмотря на то, что снижение массы тела после выполнения бариатрических вмешательств в абсолютном большинстве случаев является полезным эффектом, основным его недостатком является образование избытка кожи преимущественно в области живота и паха. Возникающие эстетические нарушения могут приводить к социальной изоляции человека, проблемам с интимной близостью, физическому дискомфорту, психологическим проблемам и, в конечном итоге, ухудшению качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL) [19; 20].

Наличие излишних кожных складок может вызывать нежелательные явления, в частности, возникновение послеоперационных грыж, абдоминоптоза, интертригинозной сыпи и изъязвлений, мешающих движениям и повседневной деятельности, в итоге все это приводит к значительному снижению физических компонентов HRQoL [21]. В связи с этим происходит активный поиск и апробация различных методов хирургического лечения деформации передней брюшной стенки, чему было посвящено и наше исследование.

В целом сравнение результатов, полученных в нашей работе в исследуемых группах пациентов, продемонстрировало высокую эффективность и преимущества предложенного подхода к хирургическому лечению абдоминоптоза, заключающегося в оставлении фасции Скарпа, по сравнению с итогами хирургического лечения пациентов группы сравнения.

Показано, что его применение способствует существенному снижению частоты ранних послеоперационных осложнений, рецидивов и отдаленных осложнений, снижению частоты рубцовых деформаций кожи и более высокой удовлетворенности пациентов эстетическими результатами проведенного хирургического лечения.

В целом из осложнений, наблюдавшихся после хирургической коррекции передней брюшной стенки, наиболее частыми в рамках нашего исследования были: серома, краевой некроз кожно-жирового лоскута, нарушение рубцевания, нагноение послеоперационной раны. Очевидно, главными причинами развития осложнений абдоминопластики являются неэффективное выполнение профилактических мероприятий, травматизация тканей в процессе выполнения вмешательства и чрезмерно развитая толщина подкожно-жировой клетчатки.

На наш взгляд, приведенные данные являются доказательством того, что оставление фасции Скарпа на апоневрозе мышц передней брюшной стенки приводит к значительному снижению частоты осложнений после проведенного хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде была выше в группе наблюдений где удалялась фасция Скарпа. Наиболее частыми осложнениями у пациентов, включенных в исследование, были: серома, краевой некроз кожно-жирового лоскута, нагноение послеоперационной раны. Общая частота осложнений составила 25,9% (14 случаев) в группе сравнения, а в основной группе было 5 случаев (7,6%) ($p=0,007$).

2. Нарушения рубцевания в области выполненного хирургического вмешательства и показатели модифицированной Ванкуверской шкалы оценки признаков рубцовой деформации в большей степени статистически достоверно были выражены в группе сравнения.

3. Положительная субъективная оценка пациентами эстетического результата проведенного лечения у пациентов основной группы свидетельствует об эффективности использования разработанного подхода, заключающегося в оставлении фасции Скарпа, по сравнению с результатами хирургического лечения пациентов группы сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arterburn D. E., Telem D. A., Kushner R. F., Courcoulas A. P. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020;324(9):879-887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н., Бондаренко И. З., Гусова З. Р., Дзгоева Ф. Х., Елисеев М. С., Ершова Е. В., Журавлева М. В., Захарчук Т. А., Исаков В. А., Клепикова М. В., Комшилова

- К. А., Крысанова В. С., Недогода С. В., Новикова А. М., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Роживанов Р. В., Романцова Т. И., Руюткина Л. А., Саласюк А. С., Сасунова А. Н., Сметанина С. А., Стародубова А. В., Суплотова Л. А., Ткачева О. Н., Трошина Е. А., Хамошина М. Б., Чечельницкая С. М., Шестакова Е. А., Шереметьева Е. В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18 (1): 5-99. doi:10.14341/omet12714
3. Murr M. M., Streiff W.J., Ndindjock R. A Literature Review and Summary Recommendations of the Impact of Bariatric Surgery on Orthopedic Outcomes. *Obes Surg*. 2021;31(1):394-400. doi:10.1007/s11695-020-05132-9.
4. Омаров Т. И., Алиев С. А. Анализ результатов лапароскопических бариатрических операций у больных с морбидным ожирением. *Эндоскопическая хирургия*. 2020;26(3):24-30. doi:10.17116/ENDOSKOP20202603124
5. Olmi S., Uccelli M., Cesana G. C., Oldani A., Giorgi R., De Carli S. M., Ciccarese F., Villa R. Laparoscopic Abdominal Wall Hernia Repair. *JLS*. 2020;24(1):e2020.00007. doi: 10.4293/JLS.2020.00007.
6. Parker S. G., Wood C. P. J., Butterworth J. W., Boulton R. W., Plumb A. A. O., Mallett S. A systematic methodological review of reported perioperative variables, postoperative outcomes and hernia recurrence from randomised controlled trials of elective ventral hernia repair: clear definitions and standardised datasets are needed. *Hernia*. 2018;22:215–226. doi: 10.1007/s10029-017-1718-4.
7. Nassif A. T., Nagano T. A., Villela I. R., Simonetti G. R., Dias B. F., Freitas A. C. T. Incisional hernioplasty techniques: Analysis after open bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2020; 33(2):e1517. doi:10.1590/0102-672020200002e1517.
8. Klassen A. F., Cano S. J., Scott A., Johnson J., Pusic A. L. Satisfaction and quality-of-life issues in body contouring surgery patients: a qualitative study. *Obes Surg*. 2012; 22(10): 1527-1534. doi:10.1007/s11695-012-0640-1.
9. Cantini J. E., García-Botero A., Rubiano V., Guerrero D. N., Benitez J. M., Gómez-Ortega V. Breast Augmentation in Gender Dysphoria: A Surgical Option to Reduce Reintervention. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 148 (2): 334-335. doi: 10.1097/PRS.00000000000008172.
10. Hasanbegovic E., Sørensen J. A. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(3):295–301. doi:10.1016/j.bjps.2013.10.031.
11. Shell D. H., de la Torre J., Andrades P., Vasconez L. O. Open Repair of Ventral Incisional Hernias. *Surg Clin North Am*. 2008;88:61–83. doi:10.1016/j.suc.2007.10.008.
12. Timmermans L., de Goede B., van Dijk S. M., Kleinrensink G. J., Jeekel J., Lange J. F. Meta-analysis of sublay versus onlay mesh repair in incisional hernia surgery. *Am J Surg*. 2014; 207: 980–988. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.030.
13. Sullivan T., Smith J., Kermode J., McIver E., Courtemanche D. J. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:256–260. doi:10.1097/00004630-199005000-00014
14. Jiang Z., Zhang G., Huang J., Shen C., Cai Z., Yin X., Yin Y., Zhang B. A systematic review of body contouring surgery in post-bariatric patients to determine its prevalence, effects on quality of life, desire, and barriers. *Obesity Reviews*. 2021;22:e13201. doi: 10.1111/obr.13201.
15. Nam G. E., Kim Y. H., Han K., Jung J. H., Rhee E. J., Lee S. S., Kim D. J., Lee K. W., Lee W. Y. Obesity fact sheet in Korea, 2019: prevalence of obesity and abdominal obesity from 2009 to 2018 and social factors. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(2):124-132. doi: 10.7570/jomes20058.
16. Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;288:1-8.
17. Ashrafian H., Harling L., Toma T., Athanasiou C., Nikiteas N., Efthimiou E., Darzi A. Type 1 diabetes mellitus and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26(8):1697-1704. doi:10.1007/s11695-015-1999-6.
18. Hussain A. The effect of metabolic surgery on type 1 diabetes: metaanalysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):172-178. doi: 10.20945/2359-3997000000021.
19. Kitzinger H. B., Abayev S., Pittermann A., Karle B., Bohdjalian A., Langer F. B., Prager G., Frey M. After massive weight loss: patients' expectations of body contouring surgery. *Obes Surg*. 2012;22(4):544-548. doi:10.1007/s11695-011-0551-6.
20. Krauss S., Medesan R., Black J., Medved F., Schaefer R., Schaller H. E., Daigeler A., Wahler T. Outcome of body-contouring procedures after massive weight loss. *Obes Surg*. 2019;29(6):1832-1840. doi: 10.1007/s11695-019-03773-z.
21. Reichenberger M. A., Stoff A., Richter D. F. Dealing with the mass: a new approach to facilitate panniculectomy in patients with very large abdominal aprons. *Obes Surg*. 2008;18(12):1605-1610.

REFERENCES

1. Arterburn D. E., Telem D. A., Kushner R. F., Courcoulas A. P. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review.

JAMA. 2020;324(9):879-887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.

2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N., Bondarenko I. Z., Gusova Z. R., Dzgoeva F. Kh., Eliseev M. S., Ershova E. V., Zhuravleva M. V., Zakharchuk T. A., Isakov V. A., Klepikova M. V., Komshilova K. A., Krysanova V. S., Nedogoda S. V., Novikova A. M., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Rozhivanov R. V., Romantsova T. I., Ruyatkina L. A., Salasyuk A. S., Sasunova A. N., Smetanina S. A., Starodubova A. V., Suplotova L. A., Tkacheva O. N., Troshina E. A., Khamoshina M. B., Chechel'nitskaya S. M., Shestakova E. A., Sheremetyeva E. V. Interdisciplinary clinical guidelines «Treatment of obesity and comorbid diseases». *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.).

3. Murr M. M., Streiff W.J., Ndjindjock R. A. Literature Review and Summary Recommendations of the Impact of Bariatric Surgery on Orthopedic Outcomes. *Obes Surg*. 2021;31(1):394-400. doi: 10.1007/s11695-020-05132-9.

4. Omarov T. I., Aliev S. A. Analysis of the results of laparoscopic bariatric surgery in patients with morbid obesity. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2020;26(3):24. doi:10.17116/ENDOSKOP20202603124. (In Russ.).

5. Olmi S., Uccelli M., Cesana G. C., Oldani A., Giorgi R., De Carli S. M., Ciccarese F., Villa R. Laparoscopic Abdominal Wall Hernia Repair. *JLS*. 2020;24(1):e2020.00007. doi: 10.4293/JLS.2020.00007.

6. Parker S. G., Wood C. P. J., Butterworth J. W., Boulton R. W., Plumb A. A. O., Mallett S. A systematic methodological review of reported perioperative variables, postoperative outcomes and hernia recurrence from randomised controlled trials of elective ventral hernia repair: clear definitions and standardised datasets are needed. *Hernia*. 2018;22:215–226. doi: 10.1007/s10029-017-1718-4

7. Nassif A. T., Nagano T. A., Villela I. R., Simonetti G. R., Dias B. F., Freitas A. C. T. Incisional hernioplasty techniques: Analysis after open bariatric surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2020; 33(2):e1517. doi: 10.1590/0102-672020200002e1517.

8. Klassen A. F., Cano S. J., Scott A., Johnson J., Pusic A. L. Satisfaction and quality-of-life issues in body contouring surgery patients: a qualitative study. *Obes Surg*. 2012;22(10): 1527-1534. doi:10.1007/s11695-012-0640-1.

9. Cantini J. E., García-Botero A., Rubiano V., Guerrero D. N., Benitez J. M., Gómez-Ortega V. Breast Augmentation in Gender Dysphoria: A Surgical Option to Reduce Reintervention. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(2):334-335. doi: 10.1097/PRS.00000000000008172.

10. Hasanbegovic E., Sørensen J. A. Complications following body contouring surgery after massive weight loss: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(3):295–301. doi:10.1016/j.bjps.2013.10.031.

11. Shell D. H., de la Torre J., Andrades P., Vasconez L. O. Open Repair of Ventral Incisional Hernias. *Surg Clin North Am*. 2008;88:61–83. doi:10.1016/j.suc.2007.10.008.

12. Timmermans L., de Goede B., van Dijk S. M., Kleinrensink G. J., Jeekel J., Lange J. F. Meta-analysis of sublay versus onlay mesh repair in incisional hernia surgery. *Am J Surg*. 2014;207:980–988. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.030.

13. Sullivan T., Smith J., Kermode J., McIver E., Courtemanche D. J. Rating the burn scar. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:256–260. doi:10.1097/00004630-199005000-00014

14. Jiang Z., Zhang G., Huang J., Shen C., Cai Z., Yin X., Yin Y., Zhang B. A systematic review of body contouring surgery in post-bariatric patients to determine its prevalence, effects on quality of life, desire, and barriers. *Obesity Reviews*. 2021;22:e13201. doi: 10.1111/obr.13201.

15. Nam G. E., Kim Y. H., Han K., Jung J. H., Rhee E. J., Lee S. S., Kim D. J., Lee K. W., Lee W. Y. Obesity fact sheet in Korea, 2019: prevalence of obesity and abdominal obesity from 2009 to 2018 and social factors. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(2):124-132. doi: 10.7570/jomes20058.

16. Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;288:1-8.

17. Ashrafian H., Harling L., Toma T., Athanasiou C., Nikiteas N., Efthimiou E., Darzi A. Type 1 diabetes mellitus and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26(8):1697-1704. doi:10.1007/s11695-015-1999-6.

18. Hussain A. The effect of metabolic surgery on type 1 diabetes: metaanalysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):172-178. doi: 10.20945/2359-3997000000021.

19. Kitzinger H. B., Abayev S., Pittermann A., Karle B., Bohdjalian A., Langer F. B., Prager G., Frey M. After massive weight loss: patients' expectations of body contouring surgery. *Obes Surg*. 2012;22(4):544-548. doi: 10.1007/s11695-011-0551-6.

20. Krauss S., Medesan R., Black J., Medved F., Schaefer R., Schaller H. E., Daigeler A., Wahler T. Outcome of body-contouring procedures after massive weight loss. *Obes Surg*. 2019;29(6):1832-1840. doi:10.1007/s11695-019-03773-z.

21. Reichenberger M. A., Stoff A., Richter D. F. Dealing with the mass: a new approach to facilitate panniculectomy in patients with very large abdominal aprons. *Obes Surg*. 2008;18(12):1605-1610.

ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ У ДЕТЕЙ ДО ПАНДЕМИИ COVID-19 И В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Хамраев А. Ж.¹, Акмоллаев Д. С.², Притуло Л. Ф.², Каршиев У. Д.²

¹Кафедра детской хирургии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

²Кафедра детской 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: Акмоллаев Диявер Сейдаметович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: akmollaev@mail.ru

For correspondence: D. Akmollaev, professor of the department of pediatric surgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: akmollaev@mail.ru

Information about authors:

Khamraev A. G., <http://orcid.org/0000-0002-8816-6608>

Akmollaev D. S., <http://orcid.org/0000-0002-8581-8295>

Pritulo L. F., <http://orcid.org/0000-0002-2037-0581>

Karshiev U. D., <http://orcid.org/0000-0002-8909-7982>

РЕЗЮМЕ

Коронавирусная болезнь (COVID-19) является глобальной пандемией и сопровождается преимущественным поражением дыхательных путей. По данным литературы у 50,5% пациентов с COVID-19 на фоне респираторных симптомов отмечались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. **Цель.** сравнение частоты осложнений острого аппендицита до и в период пандемии COVID-19. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения острого аппендицита у детей в период пандемии COVID-19. В общей сложности обследовано 327 больных с подозрением на острый аппендицит, из них 140 в период до COVID-19 и 187 в период пандемии. Результаты. Установлена более высокая частота перфоративного аппендицита в период пандемии (32%) по сравнению с периодом до пандемии (22,4%), что указывает на существенно более высокую заболеваемость осложненным аппендицитом у детей во время пандемии COVID-19. **Заключение.** В течение периода пандемии COVID-19 в отделении детской хирургии наблюдался рост числа больных с осложненным острым аппендицитом. Схожесть клинической картины острого аппендицита и острого инфекционного заболевания (COVID-19) требуют включения в план ведения детей с острой болью в животе вирусологического и инструментального методов обследования.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная болезнь, пандемия, острый аппендицит, перитонит, диагностика, осложнения.

ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN BEFORE THE COVID-19 PANDEMIC AND DURING THE PANDEMIC

Khamraev A. G.¹, Akmollaev D. S.², Pritulo L. F.², Karshiev U. D.²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Coronavirus disease (COVID-19) is a global pandemic that affects the respiratory tract. Based on the literature, in 50.5% of patients infected with COVID-19, there were complaints from the gastrointestinal tract along with respiratory symptoms. **The goal:** compare the incidence of complications of acute appendicitis before and during the COVID-19 pandemic. **Material and Methods.** A retrospective analysis of the treatment results of acute appendicitis in children during the COVID-19 pandemic was carried out. A total of 327 patients with suspected acute appendicitis were examined, including 140 before COVID-19 and 187 during the pandemic. Results. A higher rate of perforated appendicitis was observed during the pandemic period (32.0%) compared to the period before the pandemic (22.4%), indicating a higher incidence of complicated appendicitis in children during the pandemic. **Conclusion.** During the COVID-19 pandemic, an increase in the number of patients with complications from acute appendicitis was observed in the Department of Pediatric Surgery. The similarity between the clinical presentation of acute appendicitis and acute infectious disease (COVID-19) requires the inclusion of virological and instrumental examination methods in the management plan for children with abdominal pain.

Key words: COVID-19, coronavirus disease, pandemic, acute appendicitis, peritonitis, diagnosis, complications.

Коронавирусная болезнь (COVID-19) является глобальной пандемией и сопровождается поражением дыхательных путей. Однако отмеча-

ются симптомы и со стороны желудочно-кишечного тракта [1-7]: тошнота и рвота в 7 % случаев, диарея в 8 % случаев, анорексия в 17% случаев.

В 3-3,6% случаев регистрируется боль в животе [8-10; 11-15], которая также является одним из симптомов поражения ЖКТ при COVID-19, и, является одной из наиболее частых причин госпитализации ребенка в хирургическое отделение многопрофильного стационара. В 15-20 % случаев она возникает в результате патологии аппендикса – острого аппендицита (ОА) [16]. Иногда отмечаются желудочно-кишечные проявления, не сопровождающиеся респираторными симптомами [17]. Согласно метаанализу данных гонконгской группы пациентов, опубликованному в 2020 г., 17,6% пациентов с COVID-19 имеют желудочно-кишечные симптомы, а 48,1% образцов фекалий от пациентов с COVID-19 дали положительный результат на вирусную РНК. В связи с этим необходимо более внимательное отношение к потенциальной желудочно-кишечной инфекции [18-19]. В исследованиях, проведенных в Гонконге, показывается, что преобладание *Coprobacillus*, *Clostridium hathewayi* и *Clostridium ramosum* коррелировало с тяжестью COVID-19, а присутствие *Faecalibacterium prausnitzii* (противовоспалительной бактерии) показало обратную корреляцию. *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus* были связаны с низкой фекальной вирусной нагрузкой [20]. Установлено, что вирусная нагрузка в образцах стула достигает пика позже, обычно через 2–3 недели после появления симптомов [19]. Нагрузка вирусной РНК в образцах стула, по-видимому, соответствовала уровню в мокроте в 86% (6 из 7) случаев в исследовании, проведенном в Германии [19; 21]. У ряда пациентов образцы фекалий оставались положительными на наличие вируса даже после того, как в образцах мазка из дыхательных путей и/или мокроты вирус не обнаруживался. Порой вирусная нагрузка в фекалиях достигала 107 КОЕ/г [21], и была выше, чем в мазках из зева. Это можно объяснить не только проглатыванием вирусных частиц, реплицирующихся в горле, но и предположить кишечную инфекцию SARS-CoV-2. Наиболее распространенной экстренной патологией в брюшной полости у детей и приводящей к летальному исходу в 7% случаев является острый аппендицит (ОА). Таким образом, крайне важно оценить влияние пандемии на клиническое течение и исход лечения ОА у детей.

Цель исследования – сравнение частоты осложнений острого аппендицита до и в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 327 больных детей с подозрением на острый аппендицит и 107 детей с острым аппендицитом в клинике детской хирургии Таш-

кентского педиатрического медицинского института. Больные с ОА были разделены на две группы: первая группа состояла из детей, перенесших операцию до начала пандемии COVID-19 (n = 47), а вторая группа во время пандемии COVID-19 (n = 60). Также было проведено сравнение осложненного течения ОА у детей до пандемии и во время пандемии. Пациенты были разделены на две группы: с осложненным (n = 33) и неосложненным (n = 74) аппендицитом для сравнения частоты осложнений ОА до и в период пандемии COVID-19. Первая группа состояла из пациентов, госпитализированных до пандемии COVID-19 - с 1 июня 2019 года по 10 марта 2020 года; вторая группа – из пациентов, госпитализированных в период карантина COVID-19 с 11 марта 2020 года по 31 декабря 2020 года.

Ретроспективно изучены результаты обследования больных детей COVID-19 с подозрением на ОА, которое было проведено в приемном кабинете детского хирурга до поступления в стационар; где был собран эпиданамнез у родителей больных детей, зарегистрированы клинические признаки и симптомы инфекции дыхательных путей, такие как лихорадка и кашель; были выявлены желудочно-кишечные симптомы у детей с COVID-19; проведена термометрия и по показаниям компьютерная томография (КТ) грудной клетки. При серьезных подозрениях у пациентов на перфоративный перитонит проводилась обзорная рентгенография брюшной полости. Если результаты тестирования COVID-19 были положительными, дети консультировались специалистами по COVID-19 для выборки, диагностики и дальнейшего лечения пациентов. Больные временно помещались в специальную одиночную хирургическую палату до получения результатов теста на нуклеиновую кислоту, который проводили до и после операции. Если какой-либо из этих двух результатов был положительным, пациент помещался в специальную палату для одновременного лечения, в том числе и COVID-19. Если результат теста отрицательный пациент отправлялся в специальную одиночную хирургическую палату. Тест на нуклеиновую кислоту повторялся по показаниям. Всем больным после выписки из стационара 2 раза проводили консультации через Интернет, или по телефону. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением процентного соотношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количественный состав обследованных детей с подозрением на ОА, представлен на рисунке 1, из которого следует, что 140 детей было обследовано до пандемии COVID-19 и 187 в период пандемии, всего обследовано 327 детей.

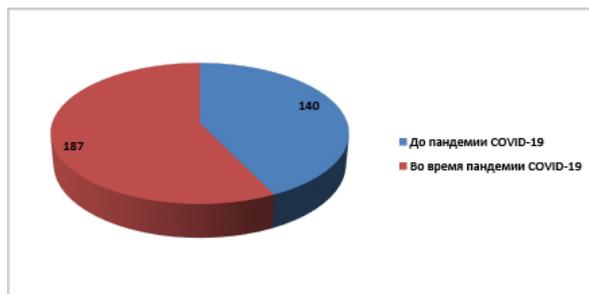


Рис. 1. Количественный состав обследованных детей с подозрением на острый аппендицит

Нами отмечено сокращение числа больных с ОА на 22% у детей, проходивших лечение в период пандемии, по сравнению с периодом до COVID-19. Анализ данных хирургического лечения с ОА проводился у 107 больных детей. Большинство больных составляли мальчики (58%).

Средняя продолжительность симптомов при поступлении составляла 1 день без каких-либо различий между двумя наблюдаемыми группами. В методах хирургического лечения (открытое лечение против лапароскопии) между двумя периодами существенных различий не было. В 1 группе – до пандемии COVID-19 перфоративный аппендицит был обнаружен у 23,4% ($n = 11$) больных, во 2 группе в период COVID-19 перфоративный аппендицит отмечен у 33,3% ($n = 20$) (Рисунок 2). Таким образом, перфоративный аппендицит встречался на 10% чаще во время пандемии.

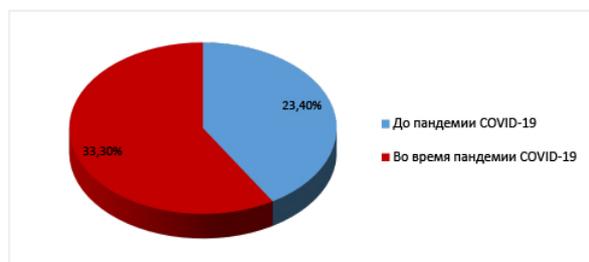


Рис. 2. Процентное соотношение количества детей с перфоративным аппендицитом до и во время пандемии COVID-19

Длительность симптомов и госпитализация у больных с перфоративным аппендицитом были более продолжительными. Средняя длительность симптомов у всех пациентов составляла 24 часа; однако у детей с перфоративным аппендицитом до 56 часов. Продолжительность госпитализации при перфорированном аппендиците в период COVID-19 была в среднем на 3 суток больше, чем в период до COVID-19. Мы заметили, что во время периода пандемии COVID-19 антибактери-

альная терапия использовалась значительно чаще и больше.

Результаты нашего исследования показали, что в период пандемии COVID-19 уровень осложненного аппендицита был на 10% выше по сравнению с периодом до «COVID-19». Период времени между появлением симптомов и до поступления в хирургический стационар во время пандемии COVID-19 не увеличился.

Во время пандемии COVID-19 большинство медицинских центров по всему миру отложили или отменили регулярные плановые процедуры. В стационаре длительность хирургических операций увеличивалась за счет осложненных форм ОА. Клинические исследования ОА во время пандемии «COVID-19» показали, что поступление больных из дома, из-за предписаний общественного здравоохранения, иногда негативно сказывалось на детях и подростках, у которых развился ОА. Было отмечено, что у больных детей с перфоративным аппендицитом участились осложнения, и увеличилась продолжительность пребывания больных в стационаре.

Иногда COVID-19 у детей характеризовался непредсказуемым течением болезни, начиная от бессимптомных инфекций и заканчивая тяжелыми и опасными для жизни ситуациями. Отмечено, что у 50,5% пациентов, инфицированных COVID-19, на фоне наличия респираторных симптомов также имелись жалобы и со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому диагностика ОА у детей во время пандемии была более сложной. Аппендэктомия у детей является золотым стандартом лечения ОА. Эффективность консервативного лечения ОА с использованием внутривенных антибиотиков в качестве альтернативы иностранными авторами так и не доказана [22-23]. Аппендэктомия остается наиболее эффективным и безопасным вариантом лечения.

Между двумя наблюдаемыми группами не было существенных различий между способами хирургического вмешательства, необходимостью послеоперационного дренажа брюшной полости. Лапароскопическая аппендэктомия показала большие преимущества перед открытой аппендэктомией во многих аспектах послеоперационной реабилитации, таких как послеоперационная боль, частота раневых инфекций. Показаниями к открытой аппендэктомии являлись: позднее поступление и наличие осложнений у больных с ОА с положительными результатами на COVID-19. Поэтому, по нашим данным, доля открытых аппендэктомий при ОА была выше.

Соблюдение родителями детей строгого режима во время пандемии COVID-19 привело к задержке в первичной диагностике и хирургическом лечении детей с ОА роста распространенно-

сти и осложнений ОА в детском возрасте. Наши результаты хирургического лечения ОА во время пандемии показали, что у больных с ОА наблюдается более высокая частота перфораций. Эти данные также подтверждаются другими авторами [6]. Мы, как и другие авторы, сообщающие о более высокой частоте осложнённого ОА у детей, считаем, что это было вызвано прерыванием планового медицинского обслуживания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что у 50,5%, инфицированных COVID-19, отмечались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне респираторных симптомов. Схожесть клинической картины острого аппендицита и острого инфекционного заболевания COVID-19 требуют включения в план ведения детей с болями в животе вирусологического и инструментального методов обследования. Установлена более высокая частота перфоративного аппендицита в период пандемии (33,3%) по сравнению с периодом до пандемии (23,4%), что указывает на более высокую заболеваемость осложнённым аппендицитом у детей во время пандемии. Позднее поступление и осложнение, как правило, отмечались у детей с острым аппендицитом и подтвержденным COVID-19. Таким образом, в течение периода пандемии COVID-19 в отделении детской хирургии наблюдались рост числа больных с осложнением ОА у детей, вызванный тем, что во время пандемии COVID-19 наличие респираторных симптомов в сочетании с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, боязнь заражения вирусной болезнью, длительная «изоляция», запоздалое обращение за медицинской помощью часто приводили к задержке поступления в хирургический стационар и поздней диагностике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева С. В., Феклисова Л. В., Понежева Ж. Б. Особенности диагностики новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в многопрофильный стационар. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):18–23.
2. Jin X., Lian J. S., Hu J. H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69:1002–1009. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926.
3. Xiao F., Tang M., Zheng X. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158:1831–1833. e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
4. Tullie L., Ford K., Bisharat M. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(7):e19–e20. doi:10.1016/S2352-4642(20)30165-6.
5. Suresh Kumar V. C., Mukherjee S., Harne P. S. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. BMJ Open Gastr. 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417.
6. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol. 2020;26(31):4579–4588. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579.
7. Han C., Duan C., Zhang S. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. Am J Gastroenterol. 2020;115(6):916–923. doi:10.14309/ajg.000000000000664.
8. Андреев А. В., Приходько А. Г., Щербина И. И., Половинко И. Н. Малоинвазивные чрезкожные вмешательства под ультразвуковым контролем у больных с осложнениями острого аппендицита. Медицинская визуализация. 2015;4:56–60.
9. Борисов А. Е. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении. Эндоскопическая хирургия. 2012;1:87–88.
10. Григорьев Е. Г., Совцов С. А., Кривцов Г. А., Плоткин Л. Л., Прибыткова О. В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого перитонита. М.; 2017.
11. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(9):843–851. doi: 10.1111/apt.15731.
12. Dong Z. Y., Xiang B. J., Jiang M. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2021;55(1):67–76. doi:10.1097/MCG.0000000000001424.
13. Lin L., Jiang X., Zhang Z. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69(6):997–1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013.
14. Jin X., Lian J.S., Hu J. H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69(6):1002–1009. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926.

15. Sultan S., Altayar O., Siddique S. M. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159(1):320–334. e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
16. Styurd J., Eriksson S., Nilsson I. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg.* 2006;30(6):1033–1037. doi:10.1007/s00268-005-0304-6.
17. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020;26(31):4579–4588. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579.
18. Cheung K. S., Hung I., Chanet P. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.
19. Guo M., Tao W., Flavell R., Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(4):269–283. doi: 10.1038/s41575-021-00416-6.
20. Zuo T., Zhan H., Zhang F. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1302–1310. e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.048.
21. Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
22. Котлобовский В. И. Лапароскопическая хирургия распространенных форм аппендикулярного перитонита у детей. Автореф докторской диссертации. М.; 2002.
23. Akkoyun I. Advantages of abandoning abdominal cavity irrigation and drainage in operations performed on children with perforated appendicitis. *Tuna A. T., J.Pediatr Surg.* 2012;47(10):1886-1890.
3. Xiao F., Tang M., Zheng X. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *gastroenterology.* 2020;158:1831–1833. e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
4. Tullie L., Ford K., Bisharat M. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7):e19–e20. doi:10.1016/S2352-4642(20)30165-6.
5. Suresh Kumar V. C., Mukherjee S., Harne P. S. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastr.* 2020;7(1):e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020-000417.
6. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020;26(31):4579–4588. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579.
7. Han C., Duan C., Zhang S. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
8. Andreev A. V., Prikhodko A. G., Shcherbina I. I., Polovinko I. N. Minimally invasive percutaneous interventions under ultrasound guidance in patients with complications of acute appendicitis. *Medical Visualization.* 2015;4:56-60 (In Russ.).
9. Borisov A. E. The structure of mortality in acute surgical diseases of the abdominal organs and the role of endovideosurgical technology in its reduction. *Endoscopic surgery.* 2012;1:87–88 (In Russ.).
10. Grigoriev E. G., Sovtsov S. A., Krivtsov G. A., Plotkin L. L., Pribytkova O. V. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute peritonitis. М.; 2017.
11. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843–851. DOI: 10.1111/apt.15731 (In Russ.).
11. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843–851. doi: 10.1111/apt.15731.
12. Dong Z. Y., Xiang B. J., Jiang M. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(1):67–76. doi:10.1097/MCG.0000000000001424.
13. Lin L., Jiang X., Zhang Z. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.

REFERENCES

1. Nikolaeva S. V., Feklisova L. V., Ponezheva Zh. B. Features of the diagnosis of a new coronavirus infection in children hospitalized in a multidisciplinary hospital. *Questions of practical pediatrics.* 2021;16(6):18–23. (In Russ.).
2. Jin X., Lian J. S., Hu J. H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *gut.* 2020;69:1002–1009. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926.

14. Jin X., Lian J.S., Hu J. H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
15. Sultan S., Altayar O., Siddique S. M. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159(1):320–334. e27. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
16. Styrud J., Eriksson S., Nilsson I. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg*. 2006;30(6):1033–1037. doi:10.1007/s00268-005-0304-6.
17. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatis A. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31): 4579–4588. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579.
18. Cheung K. S., Hung I., Chanet P. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81–95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.
19. Guo M., Tao W., Flavell R., Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):269–283. doi: 10.1038/s41575-021-00416-6.
20. Zuo T., Zhan H., Zhang F. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1302–1310.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.048.
21. Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x.
22. Kotlobovsky V. I. Laparoscopic surgery of common forms of appendicular peritonitis in children. Abstract of doctoral dissertation. M.; 2002. (In Russ.).
23. Akkoyun I. Advantages of abandoning abdominal cavity irrigation and drainage in operations performed on children with perforated appendicitis. *Tuna A. T., J.Pediatr Surg*. 2012;47(10):1886-1890.

КТ-ПЕРФУЗИЯ КАК МЕТОД МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА В ДИАГНОСТИКЕ И ПЛАНИРОВАНИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Черноротов В. А., Костенич В. С.

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

Для корреспонденции: Костенич В.В., преподаватель кафедры лучевой диагностики, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: v-kostenich@mail.ru

For correspondence: Kostenich V. S., Institution «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: v-kostenich@mail.ru

Information about authors:

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

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

РЕЗЮМЕ

В России рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). По данным различных исследований причиной затрудненной диагностики является неоангиогенез опухоли. Мониторинг изменений в сосудистом паттерне опухоли в настоящее время является фундаментальной проблемой в онкологии, а плотность микрососудистого русла считается «золотым стандартом» в оценке неоангиогенеза и агрессивности многих видов рака. **Цель:** оценка диагностической значимости КТ-перфузии как метода мультимодального подхода в диагностике и планировании реабилитации локализованных форм злокачественных новообразований предстательной железы. **Материал и методы.** В ходе исследования в конечную выборку было включено 30 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ, среди которых средний возраст пациентов составил 64 ± 15 лет, уровень ПСА сыворотки 18.41 ± 11.32 нг/мл, окончательные баллы по шкале PiRADS >3 , показатель по шкале Глисона >8 . Учитывая данные мировой литературы и собственного опыта, авторами был предложен доработанный алгоритм исследования. Результаты. Статистически значимыми параметрами для диагностики рака предстательной железы оказались объем крови (BV) и кровоток (BF). При этом среднее время прохождения (МТТ) и проницаемость (PS) не показали статистически значимых различий между здоровой тканью и «горячими очагами». В ходе исследования проведен статистический анализ чувствительности, специфичности и точности метода КТ-перфузии. Отмечены перспективы применения метода в выборе тактики лечения и реабилитации среди пациентов с локализованным РПЖ. **Выводы.** КТ-перфузия демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности в диагностике РПЖ (86.96% и 62.5% соответственно) и в перспективе может быть использована в качестве метода инструментальной диагностики РПЖ. Однако метод имеет недостатки в виде высокой лучевой нагрузки и ограниченных возможностей при оценке мягких тканей.

Ключевые слова: объем крови, кровоток, среднее время прохождения, проницаемость, рак предстательной железы, диагностика, КТ-перфузия.

CT PERFUSION AS A MULTIMODALITY APPROACH IN THE DIAGNOSIS AND REHABILITATION PLANNING OF LOCALISED PROSTATIC MALIGNANCIES

Chernorotov V. A., Kostenich V. S.

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

SUMMARY

In Russia, prostate cancer (PCa) is the 2nd most common malignant tumor in men (14.9%) and the 3rd most common cause of mortality (8.2%). Different studies have reported that neoangiogenesis of the tumor is the cause of delayed diagnosis. Monitoring changes in tumor vascular pattern is currently a fundamental problem in oncology, and microvascular density is considered to be the "gold standard" in assessing neoangiogenesis and aggressiveness of many cancers. **The goal:** to estimate the diagnostic significance of CT perfusion as a method of multimodality approach in diagnostics and treatment planning of localized PCa. **Material and methods.** During the study, 30 patients with morphologically verified PCa were included in the final sample. The mean age of patients was 64 ± 15 years, serum PSA level was 18.41 ± 11.32 ng/ml, final PiRADS score >3 , Gleason score >8 . Taking into account data from world literature and their own experience, the authors proposed a modified evaluation algorithm. Results. Blood volume (BV) and blood flow (BF) were found to be statistically significant parameters for PCa diagnosis, while mean time to flow (MTT) and permeability (PS) showed no statistically significant differences between healthy tissue and "hot spots". A statistical analysis of the sensitivity, specificity, and accuracy of the CT perfusion method has been carried out. The prospects for using the method in choosing treatment and rehabilitation tactics among patients with localized PCa were noted. **Conclusions.** CT perfusion demonstrates high indices of sensitivity and specificity in PCa diagnostics (86.96% and 62.50% respectively)

and may be used as an instrumental PCa diagnostic method in future. However, it has drawbacks such as high radiation exposure and limited capabilities in soft tissue assessment.

Key words: blood volume, blood flow, mean transit time, permeability, prostate cancer, diagnosis, CT perfusion.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [1]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, что позволяет спрогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г [2]. В России РПЖ занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин (14,9 %) и 3-е место в структуре смертности (8,2 %). В 2021 г. в России «грубый» показатель заболеваемости раком предстательной железы составил 187, больных на 100 тыс. населения, при этом прирост с 2011 года составил 121,4%, со средним темпом прироста 8,29 % [3]. В 2021 г. было выявлено 38,1 тыс. новых случаев РПЖ со следующим распределением по стадиям: I–II стадии – 60,7 %, III стадия – 16,4 % и IV стадия – 22,2 % [3]. Летальность от РПЖ на первом году с момента постановки диагноза в 2021 г. составила 6,5 % [3].

Проблему скрининга, своевременной диагностики и локального стадирования при РПЖ трудно переоценить, ведь эта проблема сопряжена с множеством экономических, социальных и биологических факторов. В настоящее время в диагностике РПЖ основными методами являются пальцевое ректальное исследование и определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в качестве скрининговых методов, магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением различных последовательностей, а также биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [4]. При этом, каждый из перечисленных методов имеют ограничивающие их использование факторы. Так, определение уровня ПСА не позволяет оценить уровень метастатической активности и «агрессивности» опухоли. По данным различных исследований, у 30-40% пациентов развивается рецидив заболевания или метастатическое поражение после радикальной простатэктомии и лучевой терапии. В то же время, у других пациентов локализованные опухоли имеют низкий потенциал метастазирования и локального распространения [5].

МРТ по прежнему остается «золотым стандартом» в качестве инструментального метода в диагностике РПЖ, однако данный метод исследования обладает рядом существенных методологических недостатков, таких как: анализ вре-

менных сигналов, фармакокинетика контрастного препарата, взаимосвязь между интенсивностью МР-сигнала и концентрацией контрастного вещества, особенно в крупных сосудах [7]. Более того ограничивающими факторами могут оказаться наличие металлических конструкций в организме, клаустрофобия и т.д. [8]. Интерпретация МРТ предстательной железы требует опыта работы с методами функциональной визуализации, такими как диффузно-взвешенная МРТ, МРТ с динамическим контрастированием и магнитно-резонансная спектроскопия [9].

Толстоигольная биопсия с целью морфологической верификации и градации опухоли по шкале Глисона так же не лишена недостатков, ведущим среди которых является ограниченное количество биопсий, вследствие чего есть вероятность пропустить небольшой опухолевый узел. Исследование Heidehher et al. (2015) продемонстрировало что градация опухоли по данным предоперационной биопсии значительно отличалась от таковой после радикальной простатэктомии [6; 10].

Причиной столь выраженных трудностей в диагностике является то, что РПЖ это биологически гетерогенное заболевание. Многие пациенты с локализованным, медленно растущим раком проживают длительное время не получая лечения, в то время как у других развиваются метастазы, не смотря на кажущуюся ограниченность процесса [11]. По данным различных исследований причиной этому является неоангиогенез опухоли [12]. Мониторинг изменений в сосудистом паттерне опухоли в настоящее время является фундаментальной проблемой в онкологии, а плотность микрососудистого русла считается «золотым стандартом» в оценке неоангиогенеза и агрессивности многих видов рака [13]. К сожалению, систематическая гистологическая оценка этих параметров в рутинной клинической практике невозможна [14]. Этот фактор послужил причиной растущего интереса к развитию новых методов функциональной визуализации для неинвазивной количественной оценки микроциркуляции опухоли

Перфузионная компьютерная томография (ПКТ) – это относительно недавно разработанный метод, который позволяет количественно и качественно оценить гемодинамические изменения при неоангиогенезе опухоли [12]. Метод КТ-перфузии основан на вычислении изменения плотности ткани во времени после внутривенного болюсного введения контрастного ве-

щества с использованием серии динамических КТ-изображений [16]. В ходе анализа данных литературы, отмечена высокая эффективность в диагностике рака предстательной железы, так, например, по данным Cullu и соавт. в 2014г. чувствительность, специфичность, положительная

прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность выявления рака предстательной железы определялись в 76%, 82%, 77%, 82% и 80%, при этом данные показатели незначительно уступали МРТ [8] (таблица 1).

Таблица 1

Диагностическая эффективность одиночных и комбинированных методов визуализации РПЖ [8].

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЦ (%)	ОПЦ (%)	Точность (%)
T2W1	77	64	62	78	70
DWI	81	66	64	81	73
T2W1+DWI	81	74	71	83	77
ПКТ	76	82	77	82	80
T2W1+DWI+ПКТ	91	87	84	92	89

Примечание: ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; ПКТ – перфузионная компьютерная томография; РПЖ – рак предстательной железы; DWI – Diffusion-weighted imaging.

Целью исследования является оценка диагностической значимости КТ-перфузии как метода мультимодального подхода в диагностике и планировании реабилитации локализованных форм ЗНО предстательной железы.

Задачи исследования:

1. Определить перфузионные показатели нормальной паренхимы предстательной железы и гистологически верифицированных опухолевых узлов.
2. Провести статистический анализ чувствительности, специфичности и точности метода КТ-перфузии в отношении диагностики РПЖ.
3. Оценить перспективы внедрения КТ-перфузии как один из этапов в формировании программы эффективной реабилитации пациентов с раком предстательной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование пациентов было получено информированное добровольное согласие.

Клинический материал. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты исследований 33 пациентов с морфологически верифицированным раком предстательной железы,

которые проходили обследование на базе КММЦ Святителя Луки с 25.03.2021 по 13.01.2023. Учитывались следующие данные: возраст, уровень простатического специфического антигена в сыворотке, результаты исследования МРТ и КТ-перфузии предстательной железы. Исключающими критериями являлись: наличие металлических инородных тел, дающих выраженные артефакты в исследуемой области (тотальный эндопротез тазобедренного сустава и т.д.), двигательные артефакты, аллергические реакции на введение неионных контрастных веществ в анамнезе.

В конечную выборку было включено 30 пациентов с морфологически верифицированным методом FUSION-биопсии раком предстательной железы, среди которых средний возраст составил 64 ± 15 лет, уровень ПСА сыворотки $18,41 \pm 11,32$ нг/мл, окончательные баллы по шкале PiRADS 3 и более, показатель по шкале Глисона 8 и более.

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 с применением приложения CT Perfusion 4D Multi-Organ. В виду отсутствия стандартизованного протокола КТ-перфузии предстательной железы, учитывая данные мировой литературы и собственного опыта, нами был использован самостоятельно разработанный алгоритм. Перед началом исследования пациенту предлагалось выпить 2 стакана воды с целью умеренного наполнения мочевого пузыря. Сканирование проводилось в положении лежа на спине. Вначале выполнялось

нативное сканирование органов малого таза от уровня верхней передней ости подвздошной кости до условной линии на 1 см каудальнее уровня седалищных бугров. Границы исследования для КТ-перфузии предстательной железы включали структуры на 1-2 см краниальнее и каудальнее основания и верхушки предстательной железы. Пациенту выполнялось введение в кубитальную вену контрастного вещества с концентрацией 350 мг йода/мл, объемом 1 мл/кг массы тела, со скоростью введения 4мл/сек. через периферический венозный катетер 18G. После введения контрастного вещества производился болюс физ. раствора со скоростью 4 мл/сек в объеме 70мл. Исследование выполнялось в объемном режиме с 28 сериями на 10-й, 13-й, 16-й, 19-й, 22-й, 25-й, 28-й, 31-й, 34-й, 37-й, 40-й, 43-й, 46-й, 49-й, 52-й, 55-й, 72-й, 75-й, 92-й, 95-й, 112-й, 115-й, 132-й, 135-й, 152-й, 155-й, 172-й, 175-й секундах с момента введения контрастного вещества с толщиной срезов 5 мм.

На основании полученных данных в автоматическом режиме с применением приложения СТ Perfusion 4D Multi-Organ, создавались перфузионные карты предстательной железы посредством учета изменяющихся в ходе исследования данных денситометрической

плотности вокселей предстательной железы относительно левой наружной подвздошной артерии. Оценивались следующие перфузионные показатели: показатель кровотока (Blood flow, BF) (мл/мин/100 г), проницаемость (Permeability surface – area product, PS) (мл/мин/100 г), среднее время прохождения (mean transit time, MTT) (сек.), объем крови (Blood volume, BV) (мл/100 г)

Статистический анализ.

Проводился с помощью программного пакета для статистического анализа Statistica, приложением Excel. В ходе исследования использовался параметрический критерий: t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования проанализированы перфузионные карты предстательной железы пациентов перед проведением FUSION – биопсии и получены числовые перфузионные показатели здоровой паренхимы и «горячих точек» или очагов злокачественных новообразований предстательной железы в дальнейшем верифицированных гистологически. Полученные данные сопоставимы с результатами, полученными в ходе исследований в мире (таблица 2).

Таблица 2

Перфузионные показатели здоровой паренхимы предстательной железы и злокачественных новообразований

	BV (мл/100 г)	BF (мл/мин/100 г)	MTT (сек.)	PS (мл/мин/100 г)
Здоровая ткань ПЖ (средний показатель ± стандартное отклонение)	4,32 ± 1,57	20,32 ± 4,53	16,37 ± 4,83	26,93 ± 7,22
ЗНО	11,15 ± 2,75	47,46 ± 12,30	19,19 ± 4,45	35,34 ± 11,88

Примечание: показатели приведены в формате: средний показатель ± стандартное отклонение; BV - объем крови; BF – показатель кровотока; MTT – среднее время прохождения; PS – проницаемость.

Используя параметрический критерий определена статистическая значимость между средними показателями перфузии здоровой ткани предстательной железы и злокачественным новообра-

зованием для основных четырех перфузионных показателей: BV (Blood volume), BF (Blood flow), MTT (Mean transit time) и PS (Permeability surface) (таблица 3).

Таблица 3

Результаты статистического анализа основных параметров КТ-перфузии в качестве индикатора ЗНО предстательной железы.

Перфузионный показатель	Значение t-критерия Стьюдента	p-значение
BV	2,16	0,04008
BF	2,07	0,04809
MTT	0,43	0,06710
PS	0,6	0,55026

Примечание: BV – объем крови; BF – показатель кровотока; MTT – среднее время прохождения; PS – проницаемость.

Полученные данные свидетельствуют о статистической значимости различий показателей BV, BF, при этом, MTT и PS демонстрируют статистически не значимые различия между опухолевым поражением и здоровой тканью предстательной железы. Основные перфузионные карты используемые для определения опухолевых узлов представлены ниже (рис. 1)

Учитывая основные параметры КТ-перфузии были сделаны заключения о предположительном диагнозе пациентов. При ретроспективном анализе получены следующие результаты (таблица 4). Основываясь на полученных данных в ходе выполнения КТ-перфузии и данных биопсии отмечены показатели эффективности диагностического теста (таблица 5).

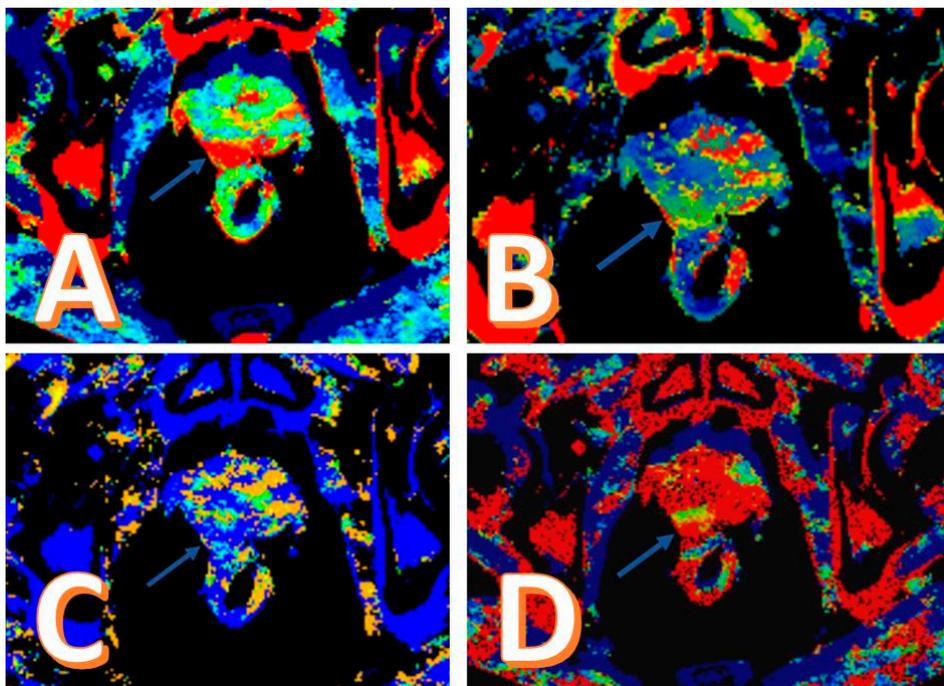


Рис. 1. Карты ПКТ: объём крови BV (A), кровотока BF (B), среднее время прохождения MTT (C), проницаемость PS (D). Пациент 67 лет, уровень ПСА 14.62/нг/мл. В средней трети переходной зоны предстательной железы справа определяется участок неправильной формы, размером 23x22мм с измененными перфузионными характеристиками (отмечен стрелкой). Перфузионные показатели составили BF – 40; BV – 9; PS – 31; MTT – 23. Полученные показатели соответствуют ЗНО предстательной железы. Описанный участок был отмечен как «зона интереса» и при морфологической оценке была подтверждена аденокарцинома (Глисон 8).

Таблица 4

Результаты ретроспективного анализа проведенных исследований.

Общее количество пациентов:
30 пациентов;
Истинно положительные результаты (true positive):
20 пациентов;
Ложно-положительные (false positive):
3 пациентов;
Ложно-отрицательные (false negative):
3 пациентов;
Истинно отрицательные (true negative):
5 пациентов;

Основываясь на полученных данных в ходе выполнения КТ-перфузии и данных биопсии от-

мечены показатели эффективности диагностического теста (таблица 5).

Статистическая характеристика эффективности диагностического исследования.

Статистический показатель	Полученный результат
Чувствительность	86,96%
Специфичность	62,50%
Положительный коэффициент правдоподобия	2,32
Отрицательный коэффициент правдоподобия	0,21
Положительное прогностическое значение	86,96%
Негативное прогностическое значение	62,50%
Точность	80,65%

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных в ходе исследования данных, нельзя не отметить высокую диагностическую ценность КТ-перфузии в диагностике ЗНО предстательной железы, однако по-прежнему, в мировом научном сообществе и у клиницистов остается актуальным вопрос реабилитации пациентов после лечения ЗНО предстательной железы. С целью восстановления уровня эрекции и контроля мочеиспускания после оперативного лечения ЗНО предстательной железы с целью профилактики органических поражений и психоэмоционального стресса, необходимо как можно в более ранний период после лечения начинать медицинскую реабилитацию [17].

По данным литературы, субъективно, наиболее труднопереносимыми пациентами осложнения лечения рака предстательной железы оказались недержание мочи, эректильная дисфункция, встречающиеся в 40% и 60% соответственно [18; 19].

Bellomi M. В 2010г. высказал мнение «Если бы КТ-перфузия была бы способна надежно идентифицировать очаги в предстательной железе, то теоретически возможно было бы применять лучевую терапию более прицельно, минимизируя дозу облучения окружающих здоровых тканей» [20], что позволило бы снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани при сохранении эффективности лучевой терапии, что облегчило бы реабилитацию данной группы пациентов.

Рассматривается возможность применения КТ-перфузии для оценки эффективности лучевой терапии, что позволило бы снизить частоту ТУР и простатэктомий у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы. Поскольку КТП подходит для измерения BF, PS, BV метод может быть использован для оценки ответа опухоли на лучевую терапию [21; 22].

Однако, метод КТ-перфузии, как и прочие, не лишен недостатков. В первую очередь это лучевая нагрузка, эффективная доза при данном исследовании составляет около 15-16 мЗв, в зависимости от конституциональных особенностей пациента.

Эта доза выше чем при обычном мультифазном КТ-исследовании данной области, но все же приемлема, особенно для пациентов которым МРТ не подходит или не доступно. Во-вторых, отмечена ограниченная разрешающая способность метода КТ-перфузии в оценке мягких тканей. В-третьих затруднительным оказалось выявление мелких опухолевых узлов (менее 10 мм).

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенных КТ-перфузионных исследований выявлены числовые показатели перфузии для здоровой паренхимы и рака предстательной железы, при этом полученные результаты коррелируют с результатами других исследований в мировой литературе. Статистически значимыми параметрами оказались: BV (Blood volume) и BF (Blood flow), при этом МТТ (Mean transit time) и PS (Permeability surface) не показали статистически значимых различий между здоровой тканью и «горячими очагами».

2. В ходе исследования проведен статистический анализ чувствительности, специфичности и точности метода КТ-перфузии, который составил 86,96%, 62,5%, 80,65% соответственно, что незначительно уступает МРТ (T2W1 и DWI последовательностям), которая в настоящий момент считается золотым стандартом в диагностике рака предстательной железы.

3. Перспективным направлением использования данной диагностической модальности является включение ее для оценки эффективности лучевой терапии, определения тактики лечения и планирования реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

ЛИТЕРАТУРА

- Rider J. R., Wilson K. M., Sinnott J. A., Kelly R. S., Mucci L. A., Giovannucci E. L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol.* 2016 Dec;70(6):974-982. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.027.
- Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Гафанов Р. А., Киричек А. А., Анжиганова Ю. В., Копыльцов Е. И., Сундуй Ю. Ю., Матвеев В. Б. Промежуточный анализ неинтервенционного исследования по изучению эпидемиологии и естественного течения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России. *Онкоурология.* 2020;(3):90-101. doi:10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
- Letran J. L., Blase A. B., Loberiza F. R., Meyer G. E., Ransom S. D., Brawer M. K. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):426-9. doi: 10.1016/s0022-5347(01)62915-x.
- Luczyńska E., Heinze-Paluchowska S., Blecharz P., Jereczek-Fossa B., Petralia G., Bellomi M., Stelmach A. Correlation between CT perfusion and clinico-pathological features in prostate cancer: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2015 Jan 13;21:153-62. doi: 10.12659/MSM.891401.
- Heidegger I., Skradski V., Steiner E., Klocker H., Pichler R., Pircher A., Horninger W., Bektic J. High risk of under-grading and -staging in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0115537. doi: 10.1371/journal.pone.0115537.
- Osimani M., Bellini D., Di Cristofano C., Palleschi G., Petrozza V., Carbone A., Laghi A. Perfusion MDCT of prostate cancer: correlation of perfusion CT parameters and immunohistochemical markers of angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):1042-1048. doi:10.2214/AJR.11.8267.
- Cullu N., Kantarci M., Ogul H., Adanur S., Okur A., Koc E., Pirimoglu B., Karaca L., Kizrak Y., Polat O. Feasibility study of CT perfusion imaging for prostate carcinoma. *Eur Radiol.* 2014 Sep;24(9):2236-44. doi:10.1007/s00330-014-3212-z.
- Turkbey B., Albert P. S., Kurdziel K., Choyke P. L. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1471-80. doi:10.2214/AJR.09.2527.
- D'Elia C., Cerruto M. A., Cioffi A., Novella G., Cavalleri S., Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014 Nov;2(6):1145-1149. doi:10.3892/mco.2014.370.
- Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Häggman M., Andersson S.O., Bratell S., Spångberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami H. O., Norlén B. J., Johansson J. E.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):1977-84. doi: 10.1056/NEJMoa043739.
- Ives E. P., Burke M. A., Edmonds P. R., Gomella L. G., Halpern E. J. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer.* 2005 Sep;4(2):109-12. doi:10.3816/cgc.2005.n.018.
- Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol.* 2010 Dec;28(6):687-92. doi:10.1007/s00345-009-0471-4.
- Cuenod C. A., Fournier L., Balvay D., Guinebretière J. M. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging.* 2006 Mar-Apr;31(2):188-93. doi:10.1007/s00261-005-0386-5.
- Padhani A. R., Harvey C. J., Cosgrove D. O. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005 Dec;2(12):596-607. doi: 10.1038/ncpuro0356.
- Bunsiripaiboon P., Sornmayura P., Wilasrusmee C., Lertsithichai P. The prognostic significance of microvessel density in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2010 Jan;93(1):66-72.
- Hakky T. S., Baumgarten A. S., Parker J., Zheng Y., Kongnyuy M., Martinez D., Carrion R. E. Penile rehabilitation: the evolutionary concept in the management of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2014 Apr;15(4):393. doi:10.1007/s11934-014-0393-6.
- Рюк П. В. Оптимизация методов диагностики и коррекции осложнений радикальной простатэктомии: дисс. канд. мед. н. М.; 2007.
- Tal R., Alphs H. H., Krebs P., Nelson C. J., Mulhall J. P. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009 Sep;6(9):2538-46. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01351.x.
- Bellomi M., Viotti S., Preda L., D'Andrea G., Bonello L., Petralia G. Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future

development. *Radiol Med.* 2010 Sep;115(6):858-74. doi:10.1007/s11547-010-0545-9.

21. Harvey C. J., Blomley M. J., Dawson P., Morgan J. A., Dooher A., Deponte J., Vernon C. C., Price P. Functional CT imaging of the acute hyperemic response to radiation therapy of the prostate gland: early experience. *J Comput Assist Tomogr.* 2001 Jan-Feb;25(1):43-9. doi:10.1097/00004728-200101000-00008.

22. Harvey C., Dooher A., Morgan J., Blomley M., Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. *Eur J Radiol.* 1999 Jun;30(3):221-6. doi: 10.1016/s0720-048x(99)00015-7.

REFERENCES

1. Rider J. R., Wilson K. M., Sinnott J. A., Kelly R. S., Mucci L. A., Giovannucci E. L. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol.* 2016 Dec;70(6):974-982. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.

2. Alexeev B. Y., Nyushko K. M., Gafanov R. A., Kirichek A. A., Anzhiganova Y. V., Kopyltsov E.I., Sunduy Y.Y., Matveev V.B. «Interim analysis of a non-interventional study to study the epidemiology and natural course of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in russia» *Onco Urology.* 2020;(3):90-101. doi:10.17650/1726-9776-2020-16-3-90-101.

3. State of Cancer Care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: Herzen Scientific Research Institute of Oncology - Branch of Russian Ministry of Health; 2022.

4. Letran J. L., Blase A. B., Loberiza F. R., Meyer G. E., Ransom S. D., Brawer M. K. Repeat ultrasound-guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):426-9. doi:10.1016/s0022-5347(01)62915-x.

5. Luczyńska E., Heinze-Paluchowska S., Blecharz P., Jereczek-Fossa B., Petralia G., Bellomi M., Stelmach A. Correlation between CT perfusion and clinico-pathological features in prostate cancer: a prospective study. *Med Sci Monit.* 2015 Jan 13;21:153-62. doi: 10.12659/MSM.891401.

6. Heidegger I., Skradski V., Steiner E., Klocker H., Pichler R., Pircher A., Horninger W., Bektic J. High risk of under-grading and -staging in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0115537. doi: 10.1371/journal.pone.0115537.

7. Osimani M., Bellini D., Di Cristofano C., Palleschi G., Petrozza V., Carbone A., Laghi A. Perfusion MDCT of prostate cancer: correlation of perfusion CT parameters and immunohistochemical

markers of angiogenesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):1042-1048. doi:10.2214/AJR.11.8267.

8. Cullu N., Kantarci M., Ogul H., Adanur S., Okur A., Koc E., Pirimoglu B., Karaca L., Kizrak Y., Polat O. Feasibility study of CT perfusion imaging for prostate carcinoma. *Eur Radiol.* 2014 Sep;24(9):2236-44. doi:10.1007/s00330-014-3212-z.

9. Turkbey B., Albert P. S., Kurdziel K., Choyke P. L. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1471-80. doi:10.2214/AJR.09.2527.

10. D'Elia C., Cerruto M. A., Cioffi A., Novella G., Cavalleri S., Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol.* 2014 Nov;2(6):1145-1149. doi:10.3892/mco.2014.370.

11. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., Häggman M., Andersson S.O., Bratell S., Spångberg A., Busch C., Nordling S., Garmo H., Palmgren J., Adami H. O., Norlén B. J., Johansson J. E.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):1977-84. doi: 10.1056/NEJMoa043739.

12. Ives E. P., Burke M. A., Edmonds P. R., Gomella L. G., Halpern E. J. Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology. *Clin Prostate Cancer.* 2005 Sep;4(2):109-12. doi:10.3816/cgc.2005.n.018.

13. Erbersdobler A., Isbarn H., Dix K., Steiner I., Schlomm T., Mirlacher M., Sauter G., Haese A. Prognostic value of microvessel density in prostate cancer: a tissue microarray study. *World J Urol.* 2010 Dec;28(6):687-92. doi: 10.1007/s00345-009-0471-4.

14. Cuenod C. A., Fournier L., Balvay D., Guinebretière J. M. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging.* 2006 Mar-Apr;31(2):188-93. doi:10.1007/s00261-005-0386-5.

15. Padhani A. R., Harvey C. J., Cosgrove D. O. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005 Dec;2(12):596-607. doi: 10.1038/ncpuro0356.

16. Bunsiripaiboon P., Sornmayura P., Wilasrusmee C., Lertsithichai P. The prognostic significance of microvessel density in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2010 Jan;93(1):66-72.

17. Hakky T. S., Baumgarten A. S., Parker J., Zheng Y., Kongnyuy M., Martinez D., Carrion R. E. Penile rehabilitation: the evolutionary concept in the management of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep.* 2014 Apr;15(4):393. doi:10.1007/s11934-014-0393-6.

18. Royuk R.V. Optimization of methods of diagnosis and correction of complications of radical

prostatectomy : dissertation of candidate of medical sciences. M.; 2007.

19. Tal R., Alphs H. H., Krebs P., Nelson C. J., Mulhall J. P. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med.* 2009 Sep;6(9):2538-46. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01351.x.

20. Bellomi M., Viotti S., Preda L., D'Andrea G., Bonello L., Petralia G. Perfusion CT in solid body-tumours. Part II: Clinical applications and future development. *Radiol Med.* 2010 Sep;115(6):858-74. doi:10.1007/s11547-010-0545-9.

21. Harvey C. J., Blomley M. J., Dawson P., Morgan J. A., Dooher A., Deponte J., Vernon C. C., Price P. Functional CT imaging of the acute hyperemic response to radiation therapy of the prostate gland: early experience. *J Comput Assist Tomogr.* 2001 Jan-Feb;25(1):43-9. doi:10.1097/00004728-200101000-00008.

22. Harvey C., Dooher A., Morgan J., Blomley M., Dawson P. Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT. *Eur J Radiol.* 1999 Jun;30(3):221-6. doi:10.1016/s0720-048x(99)00015-7.

ХРОНИЧЕСКИЕ АТИПИЧНЫЕ ЯЗВЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Бутырский А. Г., Бутырская И. Б.

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

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

Information about authors:

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

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

РЕЗЮМЕ

Хронические язвы связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Типичные язвы возникают при венозной недостаточности, диабете, ишемии, пролежнях. Хроническая язва, не отвечающая на стандартную терапию, должна быть повторно исследована на возможность атипичной этиологии. Атипичные язвы менее распространены и их труднее диагностировать из-за широкого спектра возможных причин, включая воспалительную (аутоиммунную), неопластическую, различные васкулопатии, инфекционную, лекарственную или иные. Стандартного подхода к лечению сложных атипичных язв не существует. В этом обзоре в помощь практическим врачам предлагается поэтапный подход к лечению атипичных язв. Если кровоснабжение адекватно и нет признаков инфекции, то мы рекомендуем взять биопсию язвы для микробиологического и гистопатологического исследования в качестве стандартного диагностического критерия. Лабораторные тесты, включая аутоиммунную панель, панель гиперкоагуляции и панель инфекционных заболеваний, могут дополнительно помочь в диагностике. Атипичные язвы часто требуют мультидисциплинарного лечения с привлечением специалистов в области ревматологии, дерматологии, инфекционных заболеваний, ухода за ранами, сосудистой хирургии, гематологии и онкологии. Эффективная связь внутри медицинской бригады чрезвычайно важна для точной диагностики и лечения атипичных язв.

Ключевые слова: язва нижних конечностей, атипичная язва, этиология, патогенез, диагностика, биопсия, лечение, хирургия

CHRONIC ATYPICAL ULCERS OF LOWER EXTREMITIES: CLINICAL PRESENTATIONS, PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Butyrskii A. G., Butyrskaiia I. B.

Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky" of V. Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Chronic ulcers are associated with high morbidity and mortality. Typical ulcers occur in cases of venous insufficiency, diabetes, ischemia, and bedsores. If a chronic ulcer does not respond to standard therapy, it should be re-examined for a potentially atypical etiology. Atypical ulcers are less common and more difficult to diagnose due to a wide range of possible causes, including inflammatory (autoimmune), neoplastic, various vasculopathies, infectious, drug-related and other. There is no standard approach to the treatment of atypical ulcers. This review proposes a stepwise approach to assist clinicians in the treatment of atypical ulcers. If the blood supply is adequate and there is no evidence of infection, we recommend taking a biopsy of the ulcer for microbiological and histopathological examination as a standard diagnostic criterion. Lab tests, including an autoimmune panel, hypercoagulation panel, and infectious disease panel may further assist in the diagnosis. Atypical ulcers often require a multidisciplinary approach involving specialists in rheumatology, dermatology, infectious diseases, wound care, vascular surgery, hematology, and oncology. Effective communication within the medical team is essential for accurate diagnosis and care of atypical ulcers.

Key words: ulcer of lower limbs, atypical ulcer, etiology, pathogenesis, diagnosis, biopsy, management, surgery

Хронические язвы (ХЯ) обычно появляются на нижних конечностях (НК) и сильно влияют на качество жизни [1]. ХЯ — это те, которые сохраняются более 6 недель и не имеют тенденции к

заживлению в течение 3 и более месяцев соответствующего лечения [2]. Распространенными являются венозные и артериальные язвы НК, диабетические язвы стопы, пролежни [3; 4], аутоим-

мунные заболевания также могут играть важную роль в этиопатогенезе ХЯ НК у каждого четвертого-пятого пациента [5].

Типичные язвы часто встречаются в клинической практике. Венозные язвы, возникающие в результате венозной гипертензии, являются наиболее распространенным типом язв НК, поражающих от 1% до 3% населения [6]. Эти язвы обычно представляют собой неглубокие раны неправильной формы в области голени с обильным отделяемым. Другие симптомы, указывающие на венозные язвы, включают наличие варикозного расширения вен, отека, гемосидероза и дерматита.

Ишемические, или артериальные, язвы возникают в ответ на острое или хроническое снижение кровообращения в периферических артериях и чаще всего связаны с атеросклерозом. Эти язвы проявляются чаще в виде чрезвычайно болезненных поражений и связаны с признаками ишемии, описанными ниже. Факторами риска ишемических язв являются возраст, курение, диабет, гипертония, дислипидемия, семейный анамнез, ожирение и малоподвижный образ жизни [7].

Диабетические язвы стопы являются одним из наиболее частых осложнений плохо контролируемого диабета: у 5% людей с диабетом развиваются язвы стопы, а у 1% требуется ампутация [8]. Этиология разнообразна и включает плохой гликемический контроль, периферическую нейропатию, атеросклероз и плохой уход за ногами.

Пролежни определяются как локальные повреждения кожи и подлежащих мягких тканей над костным выступом или компрессии меди-

цинскими устройствами [9]. Они возникают из-за давления, сдвига, трения и влаги под костными выступами; к группам высокого риска относятся пожилые люди и лежачие пациенты с травмами спинного мозга, черепно-мозговыми травмами или нервно-мышечными расстройствами.

Эти язвы распространены в клинической практике и хорошо описаны в литературе, но клиницисты могут столкнуться и с атипичными язвами (АЯ), которые сложнее диагностировать. Раннее распознавание АЯ и соответствующая маршрутизация являются ключевыми в лечении.

Термин «АЯ» относится к широкому спектру язв, возникающих в результате воспалительной, опухолевой, васкулопатической, гематологической, инфекционной, лекарственной и внешней этиологии (таблица 1) [10–16]. По существу, ХЯ, которые не являются вторичными по отношению к сосудистой недостаточности, ишемии, нейропатии или длительному давлению, могут быть классифицированы как АЯ.

К клиническим признакам АЯ следует отнести активное вегетирующее раневое ложе с гипергрануляциями или некрозом. Они могут иметь фиолетовую окантовку, окружающие воспаление, или аналогичные соседние поражения [13; 14]. Другие клинические признаки, которые могут указывать на атипичную этиологию, включают необычное расположение (на стопе или проксимальнее средней части голени), асимметрию, закругленные края, язва в центре пигментированного поражения, быстро прогрессирующее изъязвление или сильная некупируемая боль [15; 16].

Таблица 1

Примеры атипичных язв

Этиология	Нозологическая форма
Воспалительная	Ruoderma gangrenosum, васкулит (кожные проявления узелкового полиартериита, лейкоцитокластический васкулит, ревматоидный артрит, СКВ, склеродермия, язвенные формы плоского лишая, язвенный саркоидоз, липоидный некробиоз, болезнь Бехчета 10,12,17)
Неопластическая	Язвы Маржолина; изъязвления немеланомных злокачественных неоплазий кожи, лимфомы, саркомы; кожные метастазы из легких, молочной железы
Васкулопатия	Ливедо, кальцификация, пигментированный пурпурный дерматоз, COVID-19–индуцированная ¹²
Гематологическая	Антифосфолипидный синдром, врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, фактора Лейдена), серповидноклеточная болезнь
Инфекционная	Акантамебиаз, амебиаз, сибирская язва, язва Бурули ^{10,11} , гангренозная эктима, дифтерия, туляремия, лейшманиоз, тропическая язва, гистоплазмоз, бациллярный ангиоматоз
Лекарственная	Гидроксимочевина-индуцированная, метотрексат-индуцированная, героин-индуцированная, кокаин-индуцированная, синдром Стивенса-Джонсона, синдром лекарственной гиперчувствительности ^{10,18,19}

Гангренозная пиодермия (ГП) — это редкий нейтрофильный дерматоз, который чаще всего поражает женщин в возрасте старше 50 лет. Последние данные свидетельствуют о распространенности 5,8 случаев на 100 000 взрослых [20]. ГП считается аутовоспалительным заболеванием с многофакторной этиологией, включающей нейтрофильную дисфункцию, медиаторы воспаления и генетическую предрасположенность. Гиперергия (преувеличенная реакция на незначительное повреждение кожи) может быть триггером заболевания [21]. Она может развиваться на фоне основного системного заболевания (например, болезни Крона, болезней соединительной ткани или гематологических нарушений (рис. 1) [22].

Васкулит – это воспаление стенки кровеносного сосуда, которое может поражать любой орган, включая кожу, приводя к язвам [23]. Они могут быть симптоматическими, а не представлять конкретную нозологическую единицу.

Узелковый периартериит (УПА) — это редкий некротизирующий васкулит, поражающий артерии среднего калибра, обычно исключая легкие (рис. 2). Варианты включают системную идиопатическую форму, идиопатический генерализованный УПА и 2 клинических варианта: кожный УПА и УПА, ассоциированный с вирусом гепатита В. Кожный УПА ограничивается кожей и преимущественно поражает область ниже колена и редко трансформируется в идиопатический генерализованный УПА. Другие кожные проявления УПА включают ретикулярное ливедо, болезненные подкожные узелки, петехии, пурпуру, некроз кожи и мутиляцию пальцев [24].



Рис. 1. ГП при язвенном колите [22].

Лейкоцитокластический васкулит (ЛКВ) представляет собой воспалительное поражение мелких сосудов, которое чаще всего проявляется пальпируемой пурпурой на нижних конечностях. Могут быть суставные симптомы: артралгии/ар-

трит коленного/голеностопного сустава (рис. 3), а также болезненные ХЯ на коже НК. Состояние часто является вторичным по отношению к лекарственным препаратам, инфекциям или тому и другому и обычно имеет доброкачественное самокупирующееся течение [25].

Еще одна группа васкулитов (антинейтрофильные цитоплазматические антитела-ассоциированные васкулиты (ААВ) также нацелены на мелкие сосуды и включает гранулематоз с полиангиитом (ранее известный как гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее известный как синдром Чарга-Стросса). Эти состояния представляют собой редкие аутоиммунные заболевания с различными проявлениями, от локализованной кожной сыпи до мультисистемного поражения. ХЯ НК характерны для всех типов ААВ [26; 27].



Рис. 2. ХЯ НК с подтвержденным биопсией узелковым полиартериитом [24].

Имеются сообщения о лимфоцитарном васкулите у пациентов с COVID-19, поражающем пальцы ног, стопы, пятки и кисти. Обычно встречается у детей и подростков без вирусной пневмонии. Состояние обычно преходящее, прогноз благоприятный [12].

Криоглобулины представляют собой иммуноглобулины, которые могут осаждаться при низких температурах и вызывают васкулит в кровеносных сосудах мелкого и среднего калибра. Криоглобулинемия подразделяется на 3 типа в зависимости от состава иммуноглобулина [28].



Рис. 2. Пальпаторная пурпура НК у больного с ЛКВ [https://umedp.ru/articles/leykotsitoklasticheskiy_vaskulit.html].

Тип I связан с гематологическими злокачественными новообразованиями, включая макроглобулинемию Вальденстрема и миеломную болезнь. В этих условиях повышается вязкость сыворотки за счет образования больших комплексов IgM, что приводит к окклюзии периферических сосудов, что проявляется в виде инсульта, синдрома Рейно или ХЯ НК. Криоглобулинемия II и III типа относится к смешанному типу, иногда бывает при вирусном гепатит С. Таким образом, определение функции печени и тесты на гепатит должны быть частью первичного обследования при ХЯ НК.

Следует отметить, что многие аутоиммунные заболевания, включая РА, СКВ, склеродермию и смешанное поражение соединительной ткани, связаны с изъязвлением НК [10]. В одном исследовании сообщалось о распространенности ХЯ НК при РА до 4,4%. Было обнаружено, что васкулит присутствует гистологически у 50-55% пациентов с ХЯ голени, связанной с РА [29]. Васкулит встречается у пациентов с муковисцидозом, ВЗК и болезнью Бехчета. Болезнь Бехчета представляет собой системный васкулит, характеризующийся рецидивирующими язвами в полости рта, на гениталиях и поражениями кожи (рис. 4). Изъязвление является хорошо известным осложнением СКВ и может быть вторичным по отношению к васкулиту, опосредованному иммунными комплексами, как при РА, или может сосуществовать с фоновыми протромботическими состояниями, как при АФЛС (рис. 5) [30].

Вовлечение пальцев кисти не редкость при склеродермии (рис. 6), что объясняется частым развитием аорто-артериита. Язвы на НК встречаются реже, но также могут возникать у пациентов с длительно существующей склеродермией и связаны с длительным заболеванием [31]. При язвах, связанных со склеродермией, следует учитывать лежащее в ее основе протромботическое состояние.

Другие аутоиммунные состояния, связанные с изъязвлением, включают красный плоский лишай и саркоидоз. Язвенный красный плоский лишай является редким подтипом заболевания и чаще всего встречается у взрослых женщин. Состояние сочетано с изъязвлением стоп и анонихией на ногах [10]. Кроме того, у 5% пациентов с кожным саркоидозом могут быть изъязвления. Язвенный саркоидоз обычно проявляется в виде претибиальных язв и может быть похож на поражения, связанные с липоидным некробиозом [32].



Рис. 4. ХЯ НК при болезни Бехчета [33].

Липоидный некробиоз — это воспалительный дерматоз, который чаще всего проявляется у женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Состояние связано с претибиальными бляшками от желтовато-коричневого до желтого цвета, которые могут изъязвляться с фиолетовыми краями, атрофическими центрами и подлежащими телеангиэктазиями (рис. 7). Расстройство часто связано с диабетом: было обнаружено, что диабет выявлен у 65% пациентов с липоидным некробиозом [34].

ХЯ НК могут возникать из разных злокачественных образований: первичная меланома (рис. 8), немеланомный рак кожи (рис. 9), лимфомы, саркомы и пр.



Рис. 5. Рана левой стопы после хирургической обработки у больного с АФЛС [30].



Рис. 7. Липоидный некробиоз [35].



Рис. 6. Изъязвление пальцев у больного склеродермией [<https://probolezny.ru/sklerodermiya>].



Рис. 8. Акрально-лентицинозная меланома [36]. Ее можно спутать с глубоким повреждением тканей или высохшим геморрагическим волдырем.

Язва Маржолина представляет собой злокачественное новообразование кожи, возникающее на фоне ранее поврежденной кожи, рубцов или ХЯ (рис. 10). Чаще всего это связано с развитием плоскоклеточного рака, но термин также используется для описания язв, которые перерождаются в плоскоклеточную карциному и меланому [36].

Возникающая из хронических ран, язва Маржолина может быть более агрессивной опухолью, с более высокой скоростью метастазирования, чем опухоль, возникающая из здоровой кожи. Кроме того, злокачественные опухоли представляют собой незаживающие язвы у пациентов с запущенным раком. Эти опухоли наиболее распространены в молочной железе, но могут возникать и в других частях тела (например, на лице, нижних конечностях). Лечение обычно паллиативное [37]. Васкулопатии – это тромботическая микро-

ангиопатии с тромбом в просвете артерии, приводящим к ишемии. Ливедоидная васкулопатия развивается в мелких сосудах, что вызывает рецидивирующие язвы голени, чаще поражающие кожу в дистальном отделе области голеностопа и на стопе. Ливедоидная васкулопатия может быть связана с нарушениями соединительной ткани



Рис. 9. Немеланомный рак кожи с некрозом (грибовидный микоз, Т-клеточная лимфома) [https://www.dandermpdv.is.kkh.dk/atlas/7-187.html].



Рис. 10. Левая голень с язвой Маржолина на месте послеожогового рубца [https://ru.wikipedia.org/wiki/Marjolin_ulcer.JPG].

и состояниями гиперкоагуляции, но примерно в трети случаев они являются идиопатической (рис. 11) [23]. Ливедоидная васкулопатия в литературе описывается как «англоязычный акроним painful purpuric ulcers with reticular patterning on the lower extremities (PURPLE), что можно перевести как болезненные пурпурные язвы с сетчатым рисунком нижних конечностей», напоминая о характерном виде изменений. Кальцифилаксия — это васкулопатия мелких сосудов, которая мо-

жет имитировать кожный васкулит (рис. 12) [38]. Заболевание чаще всего поражает пациентов с терминальной стадией ХПН, но также может возникать у пациентов с ранними стадиями ХПН и у пациентов с нормальной функцией почек. Появлению поражения может предшествовать боль, за которой следует потемнение цвета, которое быстро прогрессирует до некроза и язвы. Поражение связано с тяжелым течением и обычно приводит к летальному исходу, причем наиболее частыми причинами смерти являются сепсис и острая сердечная недостаточность [38].



Рис. 11. Язва правой стопы при ливедоидной васкулопатии [https://wiki5.ru/wiki/Livedoid_vasculitis].



Рис. 12. Язва при отложении кальция в сосудах кожи при терминальной стадии ХПН [https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_dermatologia/calciphylaxis].

Сосудистые расстройства из-за повреждения эндотелия и тромбоза весьма характерны для COVID-19 [12]. Данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может привести к мульти-системной васкулопатии. В отличие от лимфоцитар-

ного васкулита, описанного выше, COVID-19 также может приводить к преобладающим кожным проявлениям у взрослых с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом COVID-19. Считается, что в основе этого заболевания лежит тромбоз микрососудов [39].

Пациенты с серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями подвержены повышенному риску возникновения ХЯ НК. Этиология их при серповидно-клеточной анемии считается многофакторной, включая вазоокклюзию с последующей венозной недостаточностью, васкулопатию и воспаление, вторичное по отношению к хроническому гемолизу, и повышенную гиперкоагуляцию (рис. 13) [40]. АФЛС также может вызывать окклюзию мелких кожных сосудов, что приводит к ретикулярному ливедо, мелким кровоизлияниям, поверхностному тромбофлебиту и язвам НК. Другие протромботические состояния, предрасполагающие к изъязвлению, включают лейденскую мутацию фактора V, мутацию протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов C и S и гипергомоцистеинемия. Пациентов с протромботическими состояниями необходимо направить к специалисту-гематологу для дальнейшего обследования и терапии.



Рис. 13. Язва левой латеральной лодыжки при серповидно-клеточной анемии.

Типичные инфекции, связанные с изъязвлением, названы в таблице 1. Могут наблюдаться атипичные микобактериальные инфекции, у пациентов с ослабленным иммунитетом, что может привести к гранулемам, поверхностным эрозиям, образованию синусов и ХЯ [13]. Язва Бурули представляет собой некротическое кожное заболевание, вызываемое *Mycobacterium ulcerans*. Состояние наиболее распространено в регионе Западной Африки и в других тропических странах. Способ передачи в настоящее время неизвестен, но близость к источникам зараженной воды

была определена как фактор риска. Заболевание чаще наблюдается у детей и локализуется на разгибательных поверхностях конечностей. Характерными признаками язвы Бурули: выраженная подрытость краев, безболезненность и обширные потери кожи (рис. 14). Лечение не разработано. Консервативное этиотропное и местное лечение часто не эффективно. Хирургические методы лечения применяются при необходимости ампутаций конечности.



Рис. 14. Язва Бурули [41].

Еще одной разновидностью атипичических язв можно считать тропическую фагеденическую язву [41]. Встречается во многих странах с жарким влажным климатом. Вопросы этиопатогенеза остаются не выясненными до конца. Клинически протекает в 3 этапа. I этап – первые 12-24 часа – формируется фликтена размером до 1 см, которая вскрывается с выделением небольшого количества серозно-геморрагической жидкости, одновременно ухудшается общее состояние, повышается температура тела. II этап – 4 недели – развитие овальных/округлых эрозий/язв с приподнятыми, утолщенными подрытыми краями, грязно-серым кровоточивым дном и зеленовато-желтым отделяемым и гнилостным запахом. Язвы стремительно распространяются в глубину и книзу, к голеностопу (рис. 15). Общее состояние характеризуется септическими явлениями со всеми клинико-лабораторными признаками. III этап – после окончания острого периода – начинается регресс, но полного выздоровления не наступает никогда.

Язвы часто углубляются до костей, что сопровождается развитием периоститов, остеомиелитов, флегмон, артрогенных контрактур. Часто сопровождается возникновением язв Моржололина. Лечение, как местное, так и системное, преимущественно симптоматическое.

Признаки течения тропической язвы [41]

Признак	Острая язва	Хроническая язва
Длительность течения	До месяца	От месяца до нескольких лет
Болезненность	Болезненная	Безболезненная
Запах	Гнилостный	Нет запаха
Отделяемое	Обильное	Скudное/нет
Дно язвы	Кровоточащие грануляции	Не кровоточит
Контур язвы	Округлый/овальный	Неправильный
Гиперемия по периферии	+	-
Лимфаденит	+	-
Бак. исследование	Специфические грушевидные бациллы и спирохеты Винцен- та	-
Рентгенологические признаки	-	Изменения со стороны костей



Рис. 15. Тропическая фагеденическая язва [41].

Лекарственные ХЯ часто связаны с употреблением цитостатиков [10; 18]. Вызванные гидроксимочевинной язвы обычно обнаруживаются на лодыжках у пациентов с миелодиспластическими расстройствами после многих лет использования. Результаты биопсии неспецифичны, а прекращение введения гидроксимочевины обычно приводит к заживлению язвы [42]. Вызванные метотрексатом изъязвления чаще всего наблюдались при лечении псориаза в уже существующих бляшках псориаза или в ранее поврежденных участках кожи [10]. Важно отметить, что кожные проявления могут предшествовать гематологическим признакам токсичности метотрексата [42].

Употребление инъекционных наркотиков, включая героин и кокаин, также может вызывать изъязвление. Повторная инъекция в бедренную вену может повредить сосуд, что приведет к сужению просвета и венозной гипертензии с последующим изъязвлением [19]. Сообщалось, что кокаин, загрязненный левамизолом, вызывает васкулит, васкулопатию и некроз кожи (рис. 16) на НК, ушах и лице, в головном мозгу.

Практика введения безрецептурных препаратов внутри- или подкожно без венозного доступа может инициировать местную воспалительную реакцию, вызвать окклюзию микрососудов и лимфатических сосудов и занести бактерии в кожу, что приводит к возникновению язв и рецидивирующему целлюлиту [43].



Рис. 16. Левамизол-индуцированный васкулит с диффузным некрозом кожи [33].

Изучение литературы и собственный опыт стали основой для алгоритма поэтапного подхода, который поможет клиницистам принять решение при наличии ХЯ НК. Хотя АЯ могут возникать на любом участке тела, обычно они появляются на

НК; диагностический алгоритм ориентирован на поражения этой области.

Оценка ХЯ НК должна включать подробный сбор анамнеза, включая сопутствующие заболевания, подробный анамнез раны и тщательное физикальное обследование. Оценка кровоснабжения является первым шагом в оценке любой язвы НК. Для пациентов с подозрением на снижение артериального кровотока (непальпируемый пульс, истончение или выпадение волос, бледность кожи, замедленное время наполнения капилляров, прохлада на ощупь, хромота и/или боль в покое) необходимы сосудистые исследования, такие как лодыжечно-плечевой индекс, пальце-плечевой индекс и пр. Если эти результаты отличаются от нормы, показано направление к ангиохирургу. При адекватном дистальном артериальном кровотоке язву следует оценить на предмет некроза и при необходимости выполнить хирургическую обработку (ХО). Если нет признаков заживления язвы после 4 недель ухода за раной, возможно, рабочий диагноз неверен, и следует рассмотреть возможность биопсии язвы, чтобы выявить возможную атипичную этиологию.

Также важно выявить признаки инфекции во время первичного осмотра, потому что своевременное назначение антибиотиков может иметь решающее значение. Признаки инфекции включают усиление боли, гнойные выделения с неприятным запахом, гиперемию или отек кожи вокруг очага поражения и лихорадку. Тесты для определения наличия инфекции включают общий анализ крови, СОЭ и СРБ. В таких ситуациях также следует получить посев из раны с окрашиванием по Граму. Следует начать прием антибиотиков широкого спектра действия до тех пор, пока не будут определены варианты лечения на основе микробиологических данных. При наличии признаков системной инфекции (лихорадка, тахикардия, тахипноэ, гипотензия, изменение психического статуса) или в случае инфекции у пациента с ослабленным иммунитетом рекомендуется госпитализация [44]. Мы рекомендуем полностью контролировать инфекцию до получения образцов тканей для анализа. Если после лечения инфекции присутствует некроз, то следует выполнить ХО и провести стандартный уход за язвой. Если язва не заживает, как ожидалось, клиницист должен выполнить биопсию.

У пациентов с язвой с атипичными признаками (воспаление, фиолетовые края, сильная боль и образование пузырей) обследование можно начинать с биопсии. Даже у пациентов с известным аутоиммунным заболеванием биопсия может быть полезна для исключения атипичных инфекций и неопластических изменений. Образец ткани язвы следует отправить на микробиологический

и гистопатологический анализ. Глубокая биопсия толщиной от 3 до 6 мм или тонкая клиновидная биопсия на всю глубину являются предпочтительным методом отбора проб для большинства воспалительных дерматозов. Острые поражения — с воспалительными изменениями или образованием пузырей — следует подвергать биопсии. Во время биопсии язвы рекомендуется базовое лабораторное обследование, включая оценку общего анализа крови, СОЭ и СРБ для оценки потенциальной инфекционной, воспалительной и аутоиммунной этиологии. Результаты биопсии и основные лабораторные исследования помогут принять дальнейшее клиническое решение.

Если гистопатологическая оценка выявляет признаки неоплазии, то пациента следует направить к специалистам в области онкологии и дерматологии для междисциплинарного лечения. Осторожный подход рекомендуется для курильщиков, поскольку они более склонны к развитию плоскоклеточного рака кератоакантоматозного типа [45] в местах травм НК. Язвенное или инфильтративное поражение в пределах хронической раны или рубца должно вызвать подозрение на злокачественную трансформацию.

Когда клиническая картина указывает на ГП, гистопатологическая оценка показывает нейтрофильную инфильтрацию, а другие возможные причины изъязвления исключены, можно рассмотреть диагноз ГП [46]. Модифицированные диагностические критерии ГП включают биопсию края язвы, демонстрирующую нейтрофильную инфильтрацию, и 4 из следующих признаков: исключение инфекции; патергия; в анамнезе ВЗК или артрит; наличие в анамнезе папулы, пустулы или пузырькового изъязвления в течение 4 дней после появления; периферическая эритема, подрытый край и болезненность в месте изъязвления; множественные изъязвления, по крайней мере одна на передней поверхности голени; решетчатые или так называемые морщинистые бумажные рубцы на заживших язвах; и уменьшение размера язвы в течение 1 месяца после начала приема иммуносупрессивных препаратов [47]. Подозрение на ГП требует дальнейшего обследования для выявления основных системных изменений. Наиболее распространенные системные заболевания, связанные с ГП, включают ВЗК, РА, гематологические злокачественные новообразования и моноклональную гаммапатию [48].

В дополнение к тщательному сбору анамнеза и физикальному обследованию, специально направленному на потенциальное системное заболевание, предлагается обследование на аутоиммунную этиологию, включая системную волчанку (АНА, антитела против Смита, антитела против двухцепочечной ДНК, уровни комплемента

С3 и С4), системный склероз (анти-центромерные антитела, анти-Scl70 антитела), смешанное заболевание соединительной ткани (анти-рибонуклеопротеиновые антитела), синдром Шегрена (анти-SSA/Ro, анти-SSB/La) и RA (ревматоидный фактор, антицитруллиновые белок Ab), а также панель гепатита и соответствующий возрасту скрининг злокачественных новообразований [49]. В случае положительного результата аутоиммунной панели клиницист должен рассмотреть вопрос о направлении к специалистам-ревматологам и дерматологам для дальнейшего обследования и лечения. Кроме того, пациенты моложе 65 лет должны быть направлены к гастроэнтерологу для обследования на ВЗК (включая эндоскопию и колоноскопию), а пациенты в возрасте 65 лет и старше должны быть направлены к специалистам в области гематологии и онкологии для рассмотрения основного гематологического диагноза.

Гистопатологические признаки тромботической микроангиопатии указывают на васкулопатию. Васкулопатия может быть вызвана дегенеративными, метаболическими и воспалительными состояниями или нарушениями свертывания крови. У острых пациентов следует учитывать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, молниеносную пурпуру, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гепарин-индуцированный некроз кожи и васкулопатию, вызванную COVID-19. У стабильных пациентов в дифференциальный диагноз включают ливедоидную васкулопатию, криоглобулинемию или миелопролиферативное заболевание, АФЛС и наследственные мутации, вызывающие гиперкоагуляцию.

Рекомендуется обследование на гиперкоагуляцию, состоящее из определения резистентности к активированному протеину С, мутации протромбина G20210A, мутации фактора V Лейдена, антител к антипротромбину, уровней активности протеина С и протеина S (функциональных), уровня активности фактора VIII, скрининговых тестов на волчаночные антикоагулянты и антикардиолипидные антитела, и уровень гомоцистеина в плазме натошак [50]. У пациентов с АФЛС могут быть антитела, направленные против кардиолипина, бета-2 гликопротеина 1 или фосфатидилсерина клеточной мембраны. Для дальнейшего лечения может быть направлен к соответствующим специалистам (см. рис. 17).

Результаты биопсии также могут указывать на сочетание васкулопатии (тромботической микроангиопатии) и васкулита (воспаления). В этом случае следует начать вышеупомянутую гиперкоагуляцию. Хотя отрицательный тест на АНА и маркеры воспаления могут указывать на невысокую вероятность аутоиммунных причин

васкулопатии, не все аутоиммунные заболевания сопровождаются повышенным титром АНА. Дальнейшее обследование должно основываться на результатах биопсии, анамнезе пациента и физикальном обследовании. Пациента следует направить к ревматологу или дерматологу для дальнейшего лечения.

Если результаты биопсии положительны на васкулит, врач должен оценить возможные вторичные причины васкулита, включая инфекции, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и лекарственные препараты. Мы рекомендуем панель инфекционных заболеваний, включая гепатит В и С, ВИЧ, тест на COVID-19 и вышеупомянутую панель аутоиммунных заболеваний; соответствующий возрасту скрининг злокачественных новообразований; и получение истории употребления наркотиков за последние 6 месяцев. Почти любое лекарство может вызвать васкулит; препараты, которые чаще всего вызывают ANCA-положительный васкулит, включают гидралазин, пропилтиоурацил и родственные препараты, ингибиторы лейкотриенов, сульфасалазин, миноциклин, D-пеницилламин, ципрофлоксацин, фенитоин, клозапин и аллопуринол [51]. Показано направление к ревматологу и/или дерматологу для определения типа васкулита, степени заболевания и лечения.

Микробиологический анализ всегда должен быть включен в оценку образца биопсии язвы. Инфекция требует лечения антибиотиками и может потребовать обращения к специалисту по инфекционным заболеваниям. АЯ, вызванные преимущественно инфекцией, могут быть вызваны редкими возбудителями из окружающей среды или условно-патогенными бактериями и грибами. Лабораторные данные, такие как лейкоцитоз и повышенные маркеры воспаления, подтверждают диагноз инфекции. Инфекции могут сосуществовать с язвами другой этиологии и препятствовать их заживлению. Иммунодепрессанты являются основой лечения воспалительных язв, и крайне важно вылечить инфекцию до лечения потенциально сосуществующей этиологии.

Клиницист также должен учитывать наличие бактерий, если течение язвы затянулось, но нет явных признаков инфекции [52]. Биологическая нагрузка (количество микроорганизмов, населяющих язву) более 10⁵ бактерий на грамм ткани проявляется замедлением заживления раны. Ярко-розовые гипергрануляции, которые легко кровоточат, могут быть признаком высокой бионагрузки. Классическими признаками инфекции и воспаления являются признаки Цельса. Однако иногда замедленное заживление язвы может быть единственным клиническим признаком инфекции. В таких ХЯ обычно выделяют *Staphylococcus*

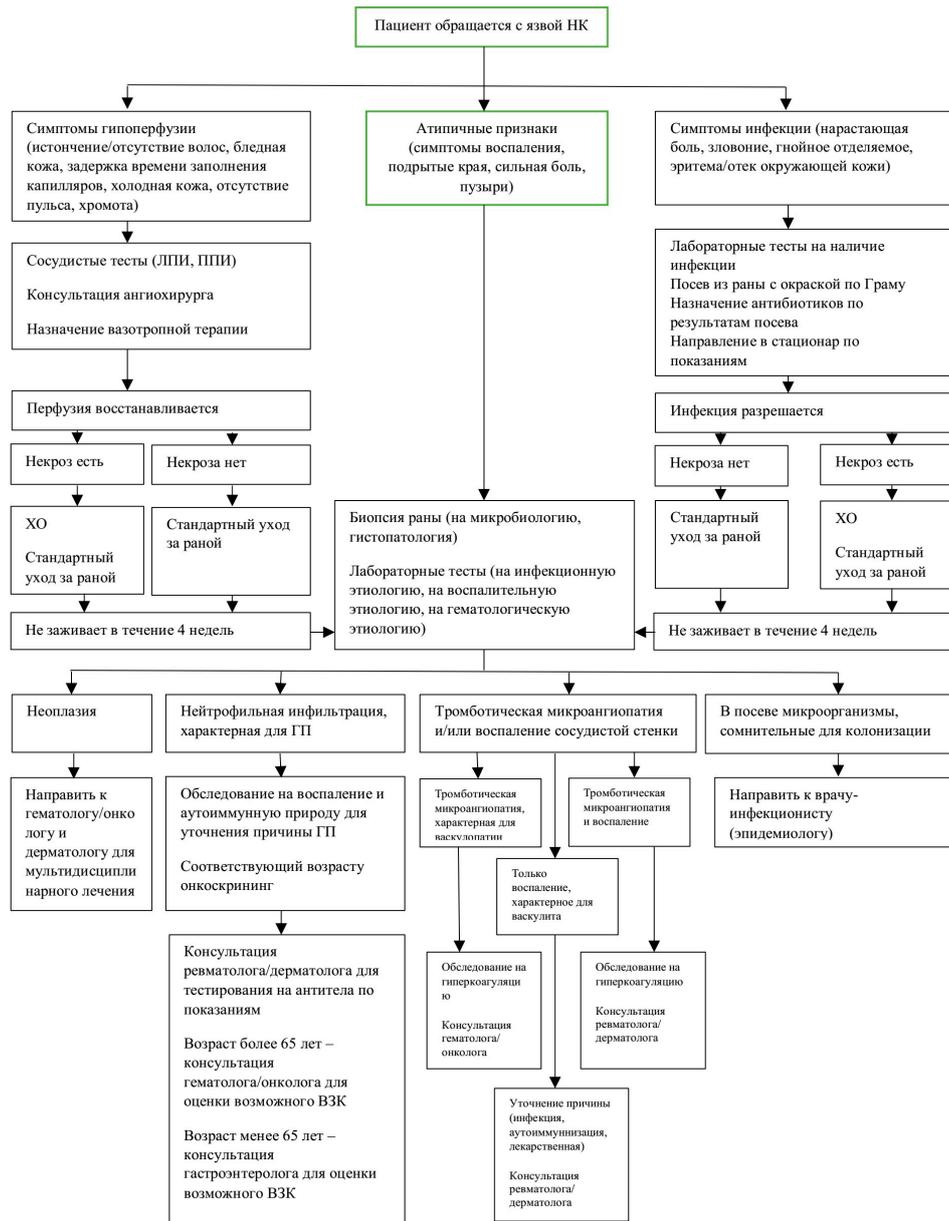


Рис. 17. Алгоритм диагностики атипичной язвы.

aureus, *P. aeruginosa*, гемолитические стрептококки и факультативные анаэробы [52].

АЯ могут быть устойчивыми к лечению и очень медленно заживать. Оптимизация раневого ложа и дополнительные методы ухода имеют важное значение для успешного лечения. Независимо от этиологии раны язву необходимо преобразовать в так называемую излечимую рану и не допустить вторичного инфицирования.

Традиционно в клинической практике используют несколько типов методов обработки раны, включая аутолитическую, ферментативную, биологическую, механическую. На выбор метода обработки раны влияют различные факторы:

тип раны, анатомическое расположение раны и требуемый объем обработки. Рекомендации по частоте ХО атипичных язв не установлены; тем не менее, регулярная еженедельная обработка большинства ХЯ в рамках комплексной стратегии лечения обычно приводит к улучшению заживления. Часто необходимо сочетание всех методов обезболивания.

Существует несколько типов повязок, от гидроколлоидов, гидрогелей, альгинатов и коллагена до клеточной биологической местной терапии. Многие из этих повязок обладают дополнительными противовоспалительными и аутолитическими свойствами. Однако основное правило

эффективного ухода за раной остается прежним: поддерживать влажную среду для заживления.

Энергетические методы лечения ХЯ могут быть полезными из-за болеутоляющих, ангиогенных, сосудорасширяющих и антибактериальных свойств. Низкочастотный, бесконтактный ультразвук [52], электрическая стимуляция [53] и ультрафиолетовое излучение [54] предлагают малотравматичные средства облегчения заживления ран и снижения бактериальной нагрузки. Они являются отличными вариантами адьювантного лечения ХЯ, которые не реагируют положительно на стандартные методы лечения.

Таким образом, становится понятным, что язвенно-некротические поражения кожи у человека характеризуются многообразием этиопатогенетических факторов, зачастую не до конца изученных. Поэтому лечение часто носит эмпирический характер, требует мультидисциплинарного подхода.

Любая ХЯ, не отвечающая на стандартную терапию, должна быть повторно обследована на наличие потенциально атипичной этиологии. Если перфузия адекватна и нет признаков инфекции, рекомендуется биопсию язвы с микробиологическим и гистопатологическим исследованием в качестве стандарта диагностики. Лабораторные тесты, включая аутоиммунную панель, панель гиперкоагуляции и панель инфекционных заболеваний, могут дополнительно помочь в постановке диагноза. АЯ часто требуют междисциплинарного лечения с привлечением специалистов в области ревматологии, дерматологии, инфекционных заболеваний, ухода за ранами, сосудистой хирургии и гематологии/онкологии. Общение между членами медицинской бригады имеет важное значение для точной диагностики и лечения.

Стандартизированный подход к диагностике и лечению атипичных язв отсутствует. Существование различных сопутствующих заболеваний играет ключевую роль в патогенезе и лечении. Врачи всех специальностей могут столкнуться в реальной практике с ХЯ НК, что требует от них знаний и навыков обследования для правильной маршрутизации больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program N 075-15-2021-1323.

ЛИТЕРАТУРА

1. Platsidaki E., Kouris A., Christodoulou C. Psychosocial aspects in patients with chronic leg ulcers. *Wounds*. 2017;29(10):306–310. doi:10.25270/wnds/2017.10.306310
2. Довнар Р. И., Смотрин С. М. Трофические язвы нижних конечностей: современные аспекты этиологии и патогенеза. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009;4:3-6.
3. Барвинская А. С., Вашук В. В., Бутырский А. Г., Байдала Р. П. Опыт применения препарата Ацербин в лечении «проблемных» ран. Раны и раневая инфекция. *Журнал им. Б. М. Костюченка*. 2015;4:40-45. doi: 10.17 650 /2408-9613-2015-2-4-40-46
4. Körber A., Klode J., Al-Benna S. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(2):116–121. doi:10.1111/j.1610–0387.2010.07535.x
5. Shanmugam V. K., Angra D., Rahimi H., McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(2):280–292. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.006
6. Савинов И. С., Ильченко Ф. Н., Бутырский А. Г., Савинов С. Г., Калачев Е. В. Морфофункциональные особенности варикозной болезни клинических классов С4-С6 по данным ультразвукового дуплексного флебосканирования. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(3):85-87.
7. Hess C. T. Arterial ulcer checklist. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(9):432. doi:10.1097/01.ASW.0000383218.26406.4b
8. Oliver T., Mutluoglu, M. *Diabetic Foot Ulcer*. StatPearls Publishing. 2021.
9. Парай А. Е., Бутырский А. Г., Старосек В. Н. Оперативное лечение пролежней у больных со стойкой утратой двигательной активности. *Хирургия Украины*. 2010;3(35):41-48.
10. Hoffman M. D. Atypical ulcers. *Dermatol Ther*. 2013;26(3):222–235. doi:10.1111/dth.12048
11. Shelling M. L., Federman D. G., Kirsner R. S. Clinical approach to atypical wounds with a new model for understanding hypertensive ulcers. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):1026–1029. doi:10.1001/archdermatol.2010.213
12. Becker R. C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):499–511. doi:10.1007/s11239-020-02230-4
13. Tang J. C., Vivas A., Rey A., Kirsner R. S., Romanelli P. Atypical ulcers: wound biopsy results from a university wound pathology service. *Ostomy Wound Manage*. 2012;58(6):20–22, 24, 26–29.

14. Rayner R., Carville K., Keaton J., Prentice J., Santamaria N. Leg ulcers: atypical presentations and associated comorbidities. *Wound Pract Res.* 2009;17:168–185.
15. Janowska A., Dini V., Oranges T., Iannone M., Loggini B., Romanelli M. Atypical ulcers: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2019;14:2137–2143. doi:10.2147/cia.S231896
16. Hamm R. L., Shah J. B. Atypical wounds. In: Hamm RL, ed. *Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment*, 2e. McGraw-Hill Education; 2019.
17. Scherrer M. A. R., Rocha V. B., Garcia L. C. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452–464. doi:10.1590/abd1806-4841.20177359
18. Onesti M. G., Fioramonti P., Fino P., Massera D., Amorosi V., Scuderi N. Skin ulcer caused by venous extravasation of heroin. *Int Wound J.* 2014;11(4):409–411. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01110.x
19. Reynolds F. H., 2nd, Hong M. W., Banks S. L. Extensive skin necrosis from suspected levamisole-contaminated cocaine. *Cutis.* 2015;96(3):E15–E17.
20. Xu A., Balgobind A., Strunk A., Garg A., Alloo A. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: an age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Academy Dermatol.* 2020;83(2):425–429. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.001
21. Адаскевич В. П. Гангренозная пиодермия: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum.* 2021;23 (8): 603–608. doi:10.26442/20751753.2021.8.201054
22. Giovanni Perricone G., Vangeli M. Pyoderma Gangrenosum in Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2018; 379:e7. doi: 10.1056/NEJMicm1802201
23. Shavit E., Alavi A., Sibbald R. G. Vasculitis – what do we have to know? A review of literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):218–226. doi:10.1177/1534734618804982
24. De Virgilio A., Greco F., Magliulo G., Gallo A., Ruoppolo G., Conte M., Martellucci S., de Vincentiis M. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016 Jun;15(6):564–70. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.015.
25. Medhekar S. V., Vasani R. J., Kamath R. R. Leukocytoclastic vasculitis: a window to systemic churg strauss syndrome. *Indian J Dermatol.* 2012;57(3):215–218. doi:10.4103/0019-5154.96198
26. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (London).* 2017;17(1):60–64. doi:10.7861/clinmedicine.17-1-60
27. Ekeigwe N. L., Adelowo O., Anaba E. L., Olaosebikan H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a Nigerian woman. *BMJ Case Rep.* 2019;12(6). doi:10.1136/bcr-2018-228901
28. Silva F., Pinto C., Barbosa A., Borges T., Dias C., Almeida J. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J Autoimmun.* 2019;105:102313. doi:10.1016/j.jaut.2019.102313
29. Chia H. Y., Tang M. B. Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases – a 7-year retrospective review. *Int Wound J.* 2014;11(6):601–604. doi:10.1111/iwj.12012
30. Dabiri G., Falanga V. Connective tissue ulcers. *J Tissue Viability.* 2013;22(4):92–102. doi:10.1016/j.jtv.2013.04.003
31. Shanmugam V. K., Price P., Attinger C. E., Steen V. D. Lower extremity ulcers in systemic sclerosis: features and response to therapy. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:747946. doi:10.1155/2010/747946
32. Hashemi D. A., Rosenbach M. Ulcerative sarcoidosis. *JAMA Dermatology.* 2019;155(2):238–238. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3597.
33. Nickles M. A., Tsoukas M. M., Sweiss N., Ennis W., Altman I. A. Atypical Ulcers: A Stepwise Approach for Clinicians. *Index Wounds.* 2022;34(10):236-244. doi:10.25270/wnds/21060
34. Marcoval J., Gómez-Armayones S., Valentí-Medina F., Bonfill-Ortí M., Martínez-Molina L. Necrobiosis lipoidica: a descriptive study of 35 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(5):402-407. doi:10.1016/j.ad.2015.01.004
35. Horton W. B., Boler P. L., Subauste A. R. Diabetes Mellitus and the Skin: Recognition and Management of Cutaneous Manifestations. *South Med J.* 2016 Oct;109(10):636-646. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000541.
36. Warren M. P., Harvey V. M. Acral Lentiginous Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1864. doi: 10.1056/NEJMicm1500906
37. Trent J. T., Kirsner R. S. Wounds and malignancy. *Adv Skin Wound Care.* 2003;16(1):31–34. doi:10.1097/00129334-200301000-00014
38. Nigwekar S. U., Thadhani R., Brandenburg V. M. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1704–1714. doi:10.1056/NEJMra1505292
39. Magro C., Mulvey J. J., Berlin D. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
40. Sackey D., Dei-Adomakoh Y., Olayemi E. Enhanced hypercoagulability in sickle cell anaemia patients with chronic leg ulcers. *Adv Hematol.* 2020;2020:5157031. doi:10.1155/2020/5157031
41. Дуденко В. Г., Гузь А. Г., Григорова В. А. Хирургия осложненных тропических болезней. Харьков, Прапор, 1998.
42. Souza C. F., Suarez O. M., Silva T. F., Gorenstein A. C., Quintella L. P., Avelleira J. C. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis

patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–377. doi:10.1590/abd1806-4841.20163960

43. Shawwa K., Alraiyes A. H., Eisa N., Alraiyes M. C. Cocaine-induced leg ulceration. *BMJ Case Reports.* 2013;2013:bcr2013200507. doi:10.1136/bcr-2013-200507

44. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–e52. doi:10.1093/cid/ciu444

45. Miot H. A., Miot L. D., da Costa A. L., Matsuo C. Y., Stolf H. O., Marques M. E. Association between solitary keratoacanthoma and cigarette smoking: a case-control study. *Dermatol Online J.* 2006;12(2):2.

46. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):224–228. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-224

47. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461–466. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5980

48. Ahronowitz I., Harp J., Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191–211. doi:10.2165/11595240-000000000-00000

49. Ashchyan H. J., Butler D. C., Nelson C. A. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):409–413. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5978

50. Nakashima M. O., Rogers H. J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014;49(2):85–94. doi:10.5045/br.2014.49.2.85

51. Baigrie D., Goyal A., Crane J. S. Leukocytoclastic Vasculitis. StatPearls Publishing LLC. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proxy/cc.uic.edu/books/NBK482159>. Ссылка активна на 29.03.2023

52. Бутырский А. Г., Парай А. Е., Бутырская И. Б. Изменение микробного пейзажа пролежней при терапии сочетанием ультразвука и локальной озонотерапии. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2021;27(2):73-74.

53. Barnes R., Shahin Y., Gohil R., Chetter I. Electrical stimulation vs. standard care for chronic ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(4):429–440. doi:10.1111/eci.12244

54. Dai T., Vrahas M. S., Murray C. K., Hamblin M. R. Ultraviolet C irradiation: an alternative antimicrobial approach to localized

infections? Review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(2):185–195. doi:10.1586/eri.11.166

REFERENCES

1. Platsidaki E., Kouris A., Christodoulou C. Psychosocial aspects in patients with chronic leg ulcers. *Wounds.* 2017;29(10):306–310. doi:10.25270/wnds/2017.10.306310

2. Dovnar R. I., Smotrin S. M. Trophic ulcers of lower limbs: contemporary aspects of etiology and pathogenesis. *Journal of Grodno State Medical University.* 2009;4:3-6.

3. Barvinskaia A. S., Vashchuk V. V., Butyrskii A. G., Baydala R. P. Experience of Acerbin using in the care of “problem” wounds. *Wounds and Wound infection: B. M. Kostyuchonok Journal.* 2015;4:40-45. doi: 10.17 650 / 2408-9613-2015-2-4-40-46

4. Körber A., Klode J., Al-Benna S. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):116–121. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07535.x

5. Shanmugam V. K., Angra D., Rahimi H., McNish S. Vasculitic and autoimmune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2):280–292. doi:10.1016/j.jvsv.2016.09.006

6. Savinov I. S., Ilchenko F. N., Butyrskii A. G., Savinov S. G., Kalachyov Ye. V. Morphofunctional peculiarities of varicose veins of C4-C6 clinical classes by the ultrasound duplex phleboscanning data. *Gerald of the Pirogov National Medico-Surgical Centre.* 2016;11(3):85-87.

7. Hess C. T. Arterial ulcer checklist. *Adv Skin Wound Care.* 2010;23(9):432. doi:10.1097/01.ASW.0000383218.26406.4b

8. Oliver T., Mutluoglu, M. Diabetic Foot Ulcer. StatPearls Publishing. 2021.

9. Paray A. Ye., Butyrskii A. G., Starosek V. N. Operative management of pressure ulcers in stable immobile patients. *Surgery of Ukraine.* 2010;3(35):41-48.

10. Hoffman M. D. Atypical ulcers. *Dermatol Ther.* 2013;26(3):222–235. doi:10.1111/dth.12048

11. Shelling M. L., Federman D. G., Kirsner R. S. Clinical approach to atypical wounds with a new model for understanding hypertensive ulcers. *Arch Dermatol.* 2010;146(9):1026–1029. doi:10.1001/archdermatol.2010.213

12. Becker R. C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):499–511. doi:10.1007/s11239-020-02230-4

13. Tang J. C., Vivas A., Rey A., Kirsner R. S., Romanelli P. Atypical ulcers: wound biopsy results from a university wound pathology service. *Ostomy Wound Manage.* 2012;58(6):20–22, 24, 26–29.

14. Rayner R., Carville K., Keaton J., Prentice J., Santamaria N. Leg ulcers: atypical presentations and associated comorbidities. *Wound Pract Res.* 2009;17:168–185.
15. Janowska A., Dini V., Oranges T., Iannone M., Loggini B., Romanelli M. Atypical ulcers: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2019;14:2137–2143. doi:10.2147/cia.S231896
16. Hamm R. L., Shah J. B. Atypical wounds. In: Hamm RL, ed. *Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment*, 2e. McGraw-Hill Education; 2019.
17. Scherrer M. A. R., Rocha V. B., Garcia L. C. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452–464. doi:10.1590/abd1806-4841.20177359
18. Onesti M. G., Fioramonti P., Fino P., Massera D., Amorosi V., Scuderi N. Skin ulcer caused by venous extravasation of heroin. *Int Wound J.* 2014;11(4):409–411. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01110.x
19. Reynolds F. H., 2nd, Hong M. W., Banks S. L. Extensive skin necrosis from suspected levamisole-contaminated cocaine. *Cutis.* 2015;96(3):E15–E17.
20. Xu A., Balgobind A., Strunk A., Garg A., Alloo A. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: an age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Academy Dermatol.* 2020;83(2):425–429. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.001
21. Adaskevich V. P. Pyoderma gangrenosa: problem modern state. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):603–608. doi: 10.26442/20751753.2021.8.201054
22. Giovanni Perricone G., Vangeli M. Pyoderma Gangrenosum in Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2018; 379:e7. doi: 10.1056/NEJMicm1802201
23. Shavit E., Alavi A., Sibbald R. G. Vasculitis – what do we have to know? A review of literature. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):218–226. doi:10.1177/1534734618804982.
24. De Virgilio A., Greco F., Magliulo G., Gallo A., Ruoppolo G., Conte M., Martellucci S., de Vincentiis M. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016 Jun;15(6):564–70. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.015.
25. Medhekar S. V., Vasani R. J., Kamath R. R. Leukocytoclastic vasculitis: a window to systemic churg strauss syndrome. *Indian J Dermatol.* 2012;57(3):215–218. doi:10.4103/0019-5154.96198
26. Yates M., Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (London).* 2017;17(1):60–64. doi:10.7861/clinmedicine.17-1-60
27. Ekeigwe N. L., Adelowo O., Anaba E. L., Olaosebikan H. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a Nigerian woman. *BMJ Case Rep.* 2019;12(6). doi:10.1136/bcr-2018-228901
28. Silva F., Pinto C., Barbosa A., Borges T., Dias C., Almeida J. New insights in cryoglobulinemic vasculitis. *J Autoimmun.* 2019;105:102313. doi:10.1016/j.jaut.2019.102313
29. Chia H. Y., Tang M. B. Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases – a 7-year retrospective review. *Int Wound J.* 2014;11(6):601–604. doi:10.1111/iwj.12012
30. Dabiri G., Falanga V. Connective tissue ulcers. *J Tissue Viability.* 2013;22(4):92–102. doi:10.1016/j.jtv.2013.04.003
31. Shanmugam V. K., Price P., Attinger C. E., Steen V. D. Lower extremity ulcers in systemic sclerosis: features and response to therapy. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:747946. doi:10.1155/2010/747946
32. Hashemi D. A., Rosenbach M. Ulcerative sarcoidosis. *JAMA Dermatology.* 2019;155(2):238–238. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3597.
33. Nickles M. A., Tsoukas M. M., Sweiss N., Ennis W., Altman I. A. Atypical Ulcers: A Stepwise Approach for Clinicians. *Index Wounds.* 2022;34(10):236-244. doi:10.25270/wnds/21060
34. Marcoval J., Gómez-Armayones S., Valentí-Medina F., Bonfill-Ortí M., Martínez-Molina L. Necrobiosis lipoidica: a descriptive study of 35 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(5):402-407. doi:10.1016/j.ad.2015.01.004
35. Horton W. B., Boler P. L., Subauste A. R. Diabetes Mellitus and the Skin: Recognition and Management of Cutaneous Manifestations. *South Med J.* 2016 Oct;109(10):636-646. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000541.
36. Warren M. P., Harvey V. M. Acral Lentiginous Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1864. doi: 10.1056/NEJMicm1500906
37. Trent J. T., Kirsner R. S. Wounds and malignancy. *Adv Skin Wound Care.* 2003;16(1):31–34. doi:10.1097/00129334-200301000-00014
38. Nigwekar S. U., Thadhani R., Brandenburg V. M. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1704–1714. doi:10.1056/NEJMra1505292
39. Magro C., Mulvey J. J., Berlin D. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
40. Sackey D., Dei-Adomakoh Y., Olayemi E. Enhanced hypercoagulability in sickle cell anaemia patients with chronic leg ulcers. *Adv Hematol.* 2020;2020:5157031. doi:10.1155/2020/5157031
41. Dudenko B. G., Guz' A. G., Grigorova V. A. Surgery of complicated tropical diseases. Kharkov, Prapor, 1998.
42. Souza C. F., Suarez O. M., Silva T. F., Gorenstein A. C., Quintella L. P., Avelleira J. C. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis

- patient. *An Bras Dermatol.* 2016;91(3):375–377. doi:10.1590/abd1806-4841.20163960
43. Shawwa K., Alraiyes A. H., Eisa N., Alraies M. C. Cocaine-induced leg ulceration. *BMJ Case Reports.* 2013;2013:bcr2013200507. doi:10.1136/bcr-2013-200507
44. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–e52. doi:10.1093/cid/ciu444
45. Miot H. A., Miot L. D., da Costa A. L., Matsuo C. Y., Stolf H. O., Marques M. E. Association between solitary keratoacanthoma and cigarette smoking: a case-control study. *Dermatol Online J.* 2006;12(2):2.
46. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):224–228. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-224
47. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461–466. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5980
48. Ahronowitz I., Harp J., Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191–211. doi:10.2165/11595240-000000000-00000
49. Ashchyan H. J., Butler D. C., Nelson C. A. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):409–413. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5978
50. Nakashima M. O., Rogers H. J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res.* 2014;49(2):85–94. doi:10.5045/br.2014.49.2.85
51. Baigrie D., Goyal A., Crane J. S. Leukocytoclastic Vasculitis. StatPearls Publishing LLC. Доступно на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proxy.cc.uic.edu/books/NBK482159>. Дата доступа 29.03.2023
52. Butyrskii A. G., Paray A. Ye., Butyrskaya I. B. Change of bedsores microbial composition under therapy with ultrasound and local ozone-therapy. *Bulletin of physiotherapy and balneology.* 2021;27(2):73-74.
53. Barnes R., Shahin Y., Gohil R., Chetter I. Electrical stimulation vs. standard care for chronic ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(4):429–440. doi:10.1111/eci.12244
54. Dai T., Vrahas M. S., Murray C. K., Hamblin M. R. Ultraviolet C irradiation: an alternative antimicrobial approach to localized infections? Review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(2):185–195. doi:10.1586/eri.11.166

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ СИРИНГОМИЕЛИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Савчук Е. А.^{1,2}, Терещенко А. А.¹, Савчук Е. О.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая городская больница №7» Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Савчук Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elena_savchuk12@mail.ru

For the correspondence: Savchuk Elena Aleksandrovna, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru

Information about authors:

Savchuk E. A., <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>

Tereshchenko A. A., <https://orcid.org/0000-0002-2746-8645>

Savchuk E. O., <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

РЕЗЮМЕ

В пожилом возрасте сирингомиелия нередко поздно диагностируется, что приводит к быстрому прогрессированию процесса и появлению симптомов поражения спинного мозга (миелопатии) с развитием чувствительных и двигательных нарушений, что непосредственно ведет к инвалидизации пациента и развитию осложнений. Наиболее вероятным механизмом развития сирингомиелии в описанном случае является перенесенная позвоночно-спинномозговая травма, характер которой не был своевременно установлен, что привело к появлению и быстрому нарастанию симптомов цервикальной миелопатии. Для эффективного лечения данной патологии необходимо осуществлять ранний диагностический поиск и проводить своевременное обследование пациентов с очаговой неврологической симптоматикой в виде двигательных и чувствительных нарушений, а также с наличием в анамнезе травм головы, позвоночника и отягощенного семейного анамнеза.

Ключевые слова: сирингомиелия, периневральные кисты, экструзия межпозвоночных дисков, клинический случай, миелопатия, диагностика.

FEATURES OF CLINICAL PRESENTATIONS AND THE COURSE OF SYRINGOMYELIA IN THE ELDERLY

Savchuk E. A.^{1,2}, Tereshchenko A. A.¹, Savchuk E. O.²

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

²Simferopol Clinical City Hospital №, Simferopol, Russia

SUMMARY

In old age, syringomyelia is often diagnosed late. This leads to rapid progression of the process and the appearance of symptoms of spinal cord injury (myelopathy) with the development of sensory and motor disorders. All this directly leads to the disability of the patient and the development of complications. The most likely mechanism for the development of syringomyelia in the described case is a transferred spinal cord injury. The injury led to the appearance and rapid increase of symptoms of cervical myelopathy. Therefore, for effective treatment, it is necessary to conduct an early diagnostic search and timely examination of patients with focal neurological symptoms in the form of motor and sensory disorders, as well as with a history of head injuries, spine and burdened family history.

Key words: syringomyelia, perineural cysts, extrusion of intervertebral discs, case study, myelopathy, diagnosis

Сирингомиелия (СРМ) – хроническое полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется прогрессирующим развитием в спинном мозге (СМ) продольных полостей, заполненных ликвором или близкой ему по составу жидкостью [1].

Для обозначения полостеобразования традиционно выделяют несколько форм.

1) Гидромиелию, характеризующуюся расширением центрального канала СМ.

2) Собственно СРМ – расширение полости за пределы центрального канала с окружением

стенок полости слоем эпендимальных клеток или глиальной ткани.

3) Миеломалиции – некротические кисты, обусловленные непосредственным поражением ткани СМ различного характера.

4) Неопластические кисты, как результат кистозной дегенерации при интрамедуллярных опухолях [2; 4].

По этиологическим процессам выделяют два варианта развития СРМ: первый непосредственно связан с действием конгенитальных причин,

часто сочетанными с патологиями краниовертебрального перехода, в среди которых лидирующее место занимает мальформация Киари (МК) (60-80% случаев). Второй вариант – спинальная СРМ, встречается реже и занимает 1/6 часть от всех случаев, причинами ее развития являются травмы СМ – 5%, опухоли спинного мозга – 10% и дегенеративные заболевания позвоночника – 3% [1; 6].

СРМ в зависимости от многих факторов, может иметь стационарное (непрогрессирующее), медленно прогрессирующее и быстро прогрессирующее течение [4; 5]. В пожилом возрасте данное заболевание часто поздно диагностируется и приводит к быстрому прогрессированию СРМ и появлению симптомов поражения СМ (миелопатии) с развитием чувствительных и двигательных нарушений, что непосредственно ведет к инвалидизации пациента и развитию осложнений.

Цервикальная миелопатия (ЦМ) – это подострое или хроническое поражение спинного мозга, преимущественно дистрофического характера, обусловленное развитием в нем различных патологических процессов [3]. Основными причинами возникновения ЦМ считаются грыжи межпозвоночных дисков на уровне шейного отдела, позвоночно-спинномозговые травмы, хронические нарушения спинального кровообращения, и в редких случаях – СРМ. Именно поэтому требуется тщательное обследование пациентов с целью выявления этиологических причин развития ЦМ.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка А. 81 год, была доставлена 09.11.22 г скорой медицинской помощью (СМП) в Симферопольскую городскую клиническую больницу № 7 с жалобами на общую слабость, кашель, температуру 38,5 градусов, других жалоб пациентка не предъявляла вследствие тяжелого общего состояния и снижения критики. Была осмотрена пульмонологом и неврологом, проведено КТ грудной клетки и головного мозга, после чего была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом ЦМ.

Анамнез жизни и заболевания: Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний – перелом правой стопы, холецистэктомия. Другие заболевания отрицает. Со слов сына около 2 лет назад пациентка упала, потеряла сознание и сильно ударилась головой, после чего перестала ходить в связи со слабостью в конечностях, и в течение полугода самостоятельно не передвигалась, за медицинской помощью не обращалась, затем постепенно начала ходить в пределах квартиры с посторонней помощью. С конца октября 2022г. развилось ухудшение состояния на фоне повышения тем-

пературы до 38,5 градусов, пациентка перестала ходить, появилась общая слабость.

Соматический статус: Общее состояние средней степени тяжести. В области крестца незначительное покраснение, остальные кожные покровы и видимые слизистые чистые. Лимфатические узлы — не увеличены. Множественные невусы. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. SpO₂ 98 % без кислородной поддержки. Тоны сердца приглушены, ритмичные 75 уд/мин, пульс 75 в мин, ритмичен, АД 120/80 мм рт.ст. Со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы патологии не обнаружено. Мочеиспускание, стул — в памперс, позывы к мочеиспусканию сохранены.

Неврологический статус: Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени и собственной личности. Наблюдается грубое снижение слуха. Критика к своему состоянию снижена. Пациентка астенизирована. Менингеальных знаков нет. Глазные щели и зрачки равные. Реакция зрачков на свет живая. Страбизма, нистагма, диплопии нет. Движения глазных яблок — в полном объеме; лицо симметрично. Девиация языка вправо от средней линии. Нарушения речи, фонации и глотания отсутствуют. Глоточный рефлекс сохранен. Выявляются положительные симптомы орального автоматизма.

Движения в конечностях ограничены: больная не может поднять руки вверх, ограничено сгибание и разгибание предплечья рук и кистей. Определяется снижение силы мышц верхних конечностей: в проксимальных отделах до 2х баллов, в дистальных – до 3х баллов. В нижних конечностях объем движений сохранен, сила мышц снижена до 4 баллов. Мышечный тонус в верхних конечностях снижен. В нижних конечностях повышен по экстрапирамидному типу. Сухожильные рефлексы: с рук равные, с m. biceps – низкие, с m. triceps и карпорадиальные – не вызываются, с нижних конечностей – коленные и ахилловы рефлексы живые. Определяются патологические рефлексы: положительный симптом Бабинского.

На фоне общего выраженного снижения мышечной массы определяются грубые атрофии мышц межпальцевых промежутков и плечевого пояса, неправильное стояние головки правой плечевой кости, правой лопатки, ограничение подвижности правого плечевого сустава.

Выявлены нарушения поверхностной (температурной и болевой) чувствительности: гипестезия на уровне С4-Д4 по сегментарному типу, в ногах гипестезия по полиневритическому типу. Глубокая чувствительность не нарушена. Ввиду пареза в руках, гипертонуса в ногах, когнитивного снижения не может выполнить координатор-

2023, том 26, № 2

ные пробы. Функция тазовых органов не нарушена. MMSE=25б.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза и объективного статуса выставлен предварительный диагноз: Цервикальная миелопатия (генез требует уточнения); выраженный тетрапарез в руках, легко выраженный в ногах.

Осложнения: Гипостатическая пневмония.

Результаты проведенных обследований:

В общий анализ крови (ОАК) отмечался незначительный лейкоцитоз, повышение до СОЭ – 15 мм/час. В остальных общеклинических анализах патологии не было обнаружено.

КТ ГМ 09.11.2022 — КТ-признаки сосудистой энцефалопатии. Атрофические изменения.

КТ ОГК 09.11.2022 — Гипостатическая двухсторонняя пневмония. ДН 0 ст

МРТ 18.11.2022 — МРТ-признаки СРМ в шейно-грудном отделе на уровне С7-Th1. Определяется выраженное расширение центрального канала СМ до 7*14 мм. протяженностью от затылочного отверстия, кисты в просвете корешковых каналов справа – 6,8*10*8 мм, слева – 8,5*7,6*7,4 мм. Определяется неровность переднего контура дурального мешка за счет формирования экстрюзий межпозвоночных дисков на уровне С3-С4 справа – 2 мм, слева – 1,4 мм.



Рис. 1. МРТ шейно-грудного отдела в боковой проекции с признаками наличия сирингомиелической полости на уровне С7-Th1 и экстрюзиями межпозвоночных дисков на уровне С3-С4.

Консультация смежных специалистов:

Нейрохирург 18.11.22 — СРМ С7-Th1. Оперативное лечение не показано.

Пульмонолог 09.11.22 — Хронический аспирационный синдром. Застойная пневмония. ДН 0 ст.

В данном клиническом случае имеют место симптомы поражения СМ на уровне шейного отдела (ЦМ), в виде нарушений чувствительности конечностей по сегментарному типу, деформации позвонков шейного отдела и плечевого пояса, а также развития выраженного тетрапареза: периферического в верхних конечностях со снижением силы в кистях до 2 баллов, и центрального в нижних конечностях. Выявлялись также когнитивные нарушения и псевдобульбарный синдром как проявления хронической ишемии головного мозга. Нами проведен дифференциальный диагноз между СРМ, вертеброгенной миелопатией и болезнью двигательного нейрона.

Таким образом, на основании проведенного обследования и дифференциальной диагностики пациентке был установлен окончательный диа-

гноз: Сирингомиелия С5- Th1, тетрапарез выраженный в руках; легко выраженный в ногах, диссоциированные нарушения чувствительности с уровня С4- Th4.

Сопутствующие заболевания: Хроническая ишемия мозга, когнитивное снижение. Полинейропатия неуточненная, сенсорная форма.

Осложнения: Гипостатическая двухсторонняя пневмония. ДН 0 ст

СРМ является достаточно редкой причиной развития поражений СМ. При этом в 24% случаев травмы СМ приводят к возникновению СРМ и сопровождаются развитием пара- или тетрапарезов [5]. Наиболее информативным методом диагностики СРМ является МРТ, при помощи которой производится определение наличия полостей в СМ, их локализации, размеров.

Наиболее вероятным механизмом развития СРМ в описанном случае является перенесенная позвоночно-спинномозговая травма, характер которой не был своевременно установлен, что привело к появлению и быстрому нарастанию симптомов поражения СМ с развитием чувстви-

Таблица 1

Дифференциальная диагностика СРМ

	СРМ	Вертеброгенная миелопатия	Болезнь двигательного нейрона (БДН)
Субъективная оценка (Жалобы)	Боли тупые, ноющие в шее, плечевом поясе, верхних конечностях и грудной клетке. Онемения в зоне пораженного сегмента.	Медленно прогрессирующие боли в области шеи, иррадиирующие в затылок, область лопаток и верхние конечности, усиливающиеся при движениях. Отмечается онемение, носящее восходящий характер при разгибании шеи. Слабость в конечностях.	Прогрессирующая мышечная слабость, которая по мере развития заболевания распространяется на всю поперечно-полосатую мускулатуру, за исключением глазодвигательных мышц. Характерно развитие нарушений речи, изменения звучности голоса, поперхивания при приеме пищи.
Объективная оценка (Физикальный осмотр)	Сегментарная диссоциированная анестезия с выпадением поверхностной чувствительности. Глубокая чувствительность сохранена. Характерны безболезненные ожоги кожи верхних конечностей и туловища. Снижение силы и глубоких рефлексов с верхних конечностей. При быстром прогрессировании заболевания развиваются вялые парезы и атрофии мышц рук. Рефлексы нижних конечностей повышаются, выявляются патологические рефлексы.	Характерны прогрессирующие двигательные и чувствительные нарушения: развитие периферических парезов верхних конечностей, повышение мышечного тонуса в нижних конечностях, гиперрефлексия, клонусы стоп. Выявляются расстройства чувствительности, характер которых зависит от бассейна поражения.	Выявляются фасцикуляции, признаки сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов в виде: смешанного тетрапареза, периферического в руках и спастического в ногах. Чувствительные и тазовые нарушения отсутствуют. Характерно сочетание бульбарного и псевдобульбарного синдромов.
Инструментальная диагностика	МРТ картина характеризуется наличием полос в СМ.	Рентгенография шейного отдела позвоночника определяет спондилолистез, явления остеохондроза. МРТ выявляет грыжи дисков, нарушения циркуляции ликвора.	Молекулярногенетический анализ определяет наличие мутаций в гене C9orf72, SOD 1, подтверждающие диагноз БДН. Электронейромиография выявляет фасцикуляции, уменьшение количества двигательных единиц.

тельных и двигательных нарушений. Решающим компонентом в диагностике заболевания являлась МРТ шейного отдела позвоночника, где было обнаружено расширение центрального канала СМ до 7*14 мм, протяженностью от С7 – Th3. На уровне С7-Th1 просматриваются периневральные

кисты в просвете корешковых каналов справа – 6,8*10*8 мм, слева – 8,5*7,6*7,4 мм. Определяется формирование экструдий межпозвоночных дисков на уровне С3-С4.

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения СРМ является оперативное.

Основными показаниями для его проведения являются окклюзионный тип СРМ, краниовертебральные аномалии и прогрессирующее расширение полости с сопутствующим нарастанием неврологической симптоматики [6]. Однако, существуют противопоказания к оперативному лечению, к ним относятся: ранний детский и пожилой возраст пациента, размеры сириномиелической полости более 15 мм, высокий риск неконтролируемого снижения ликворного давления и развития дислокационного синдрома, тяжелое общесоматическое состояние больного. Также негативными прогностическими факторами при хирургическом лечении СРМ считаются выраженные мышечные атрофии, грубые диссоциированные чувствительные расстройства большей части тела, выраженный сколиоз и длительный анамнез заболевания [7; 10].

Учитывая наличие противопоказаний к оперативному лечению пациентке А (81 год) была назначена медикаментозная терапия: высокобелковая диета, комплекс витаминов, антибиотики, гиполлипидемические препараты. Были купированы проявления пневмонии. Положительной динамики в неврологическом статусе не наблюдалось.

При невозможности проведения хирургического лечения, учитывая неэффективность медикаментозной терапии, показаны реабилитационные мероприятия, имеющие вспомогательное значение. Непосредственно перед выбором реабилитационных мероприятий для больных СРМ необходимо провести анализ сопутствующий заболеваний, пола, возраста и общесоматического состояния пациента для подбора индивидуальной программы реабилитации.

Основным направлением реабилитационных и профилактических мероприятий у пациентов с СРМ будет предупреждение об ограничении действий, сопровождающихся повышением внутрибрюшного и внутричерепного давления (тяжелые физические нагрузки, кашель, чихание, натуживание) для профилактики ликворного толчка и развития дислокационного синдрома. Рекомендуется выполнение ЛФК, дыхательной гимнастики с целью сохранения двигательной активности. На поздних стадиях большинство пациентов нуждаются в паллиативной помощи, мероприятиях по профилактике пролежней, бытовых травм и ожогов, а также профилактика вторичных инфекций, гипостатических и аспирационных пневмоний. Для оценки динамики патологического процесса и коррекции реабилитационных мероприятий и терапии рекомендовано диспансерное наблюдение у невролога 1 раз в год и 1 раз в 2-3 года проведение МРТ.

ВЫВОДЫ

1. Описанный клинический случай свидетельствует, что особенностью клинических проявлений СРМ у пациентки пожилого возраста является: игнорирование большой патологических симптомов, позднее обращение к врачу, что приводит к задержке в постановке диагноза, быстрому прогрессированию двигательных и чувствительных нарушений сочетающиеся с симптомами хронической ишемии мозга (снижение критики, когнитивные расстройства) и сопутствующими патологиями дыхательной и сердечно-сосудистой системами. Быстро прогрессирующее течение приводит к инвалидизации пациентов.

2. Тяжесть патологии и прогрессирующее течение заболевания обуславливают необходимость своевременного обследования больных с травмами спинного мозга в анамнезе, очаговой неврологической симптоматикой, что позволяет своевременно поставить правильный диагноз и расширяет возможности для лечения больных.

3. Знание врачами симптомов заболевания позволяет правильно выбрать необходимые методы исследования и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Сирингомиелия». Всероссийское общество неврологов. Москва; 2017:6-15.
2. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:672-701.
3. Клинические рекомендации. Дегенеративные заболевания позвоночника. Утверждены Минздравом РФ. Москва; 2021:24-46.
4. Бушков Ф. А., Бжилянский М. А. Прогрессирующая посттравматическая сирингомиелия. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):87–90. doi: 10.26442/20751753.2020.9.200268
5. Шевелев И. Н., Гуца А. О. Руководство по дегенеративно-дистрофическим заболеваниям шейного отдела позвоночника. Москва; 2008:17-36.
6. Зуев А. А., Педяш Н. В., Епифанов Д. С., Костенко Г. В. Результаты хирургического лечения сирингомиелии, ассоциированной с аномалией Киари 1-го типа (анализ 125 наблюдений). *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(1):25-39. doi:10.17116/neiro201680127-34.
7. Survendra K., Pooja S. Volume change theory for syringomyelia: A new perspective. *Asian J*

Neurosurg. 2015;10(4):245-251. doi:10.4103 /1793-5482.162680.

8. Syringomyelia. A Disorder of CSF Circulation. Flint G., Rusbridge C. (ed.). Springer-Verlag: Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-642-13706-8.

9. Chang H., Nakagawa H. Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:344-347. doi:10.1136/jnnp.74.3.344.

10. Heiss J., Kendall Snyder, Matthew B., Peterson M., Patronas N., Butman J., Smith R., et.al. Pathophysiology of primary spinal syringomyelia. J Neurosurg Spine. 2012;17:367-380. doi:10.3171/2012.8.spine111059.

REFERENCES

1. Clinical recommendations of «Syringomyelia». All-Russian Society of Neurologists. Moskva; 2017:6 -15 (in Russ.).

2. Neurology. National leadership. Under red. E. I. Guseva, A. N. Konovalova, V. I. Skvortsovoy, A. B. Gekht. M.: GEOTAR-Media; 2018:672-701. (in Russ.).

3. Clinical recommendations. Degenerative diseases of the spine. Approved by the Ministry of Health of the RF. Moskva ; 2021:24-46 (in Russ.).

4. Bushkov F. A., Bzhylansky M. A. Progressive posttraumatic cystic myelopathy. Consilium

Medicum. 2020;22(9):87–90. (in Russ.). doi:10.26442/20751753.2020.9.200268.

5. Shevelev I. N., Gushcha A. O. Guidelines for degenerative-dystrophic diseases of the cervical spine. Moskva; 2008:17-36 (in Russ.).

6. Zuev A. A., Pedyash N. V., Epifanov D. S., Kostenko G. V. Results of surgical treatment of syringomyelia associated with Chiari anomaly type 1 (analysis of 125 observations). Journal «Questions of Neurosurgery» named after N.N. Burdenko. 2016; 80(1):25-39. (in Russ.). doi:10.17116/neiro201680127-34.

7. Survendra K., Pooja S. Volume change theory for syringomyelia: A new perspective. Asian J Neurosurg. 2015;10(4):245-251. doi:10.4103 /1793-5482.162680

8. Syringomyelia. A Disorder of CSF Circulation. Flint G., Rusbridge C. (ed.). Springer-Verlag: Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-642-13706-8

9. Chang H., Nakagawa H. Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:344-347. doi:10.1136/jnnp.74.3.344

10. Heiss J., Kendall Snyder, Matthew B., Peterson M., Patronas N., Butman J., Smith R., et.al. Pathophysiology of primary spinal syringomyelia. J Neurosurg Spine. 2012;17:367-380. doi:10.3171/2012.8.spine111059

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА И РИСК РЕСТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

Аль-Сулами А. Р., Иванченко В. С., Гагарина А. А., Ушаков А. В.

Кафедра внутренней медицины №1, 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: Аль-Сулами Альтагер Рагеб, аспирант кафедры внутренней медицины №1, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», e-mail: xlighton@gmail.com

For correspondence: Al-Sulami Altager Rageb, postgraduate student, Department of Internal Medicine 1, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: xlighton@gmail.com

Information about authors:

Al-Sulami A. R., <https://orcid.org/0009-0007-7739-481X>

Ivanchenko V. S., <http://orcid.org/0000-0002-4595-8357>

Gagarina A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8512-1204>

Ushakov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

РЕЗЮМЕ

Проведен поиск и анализ опубликованных клинических исследований, посвященных методам реваскуляризации миокарда и риску рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом второго типа. По данным литературы, рестеноз после реваскуляризации по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем интервенционной кардиологии. Основными предикторами развития рестеноза считаются чрезкожные коронарные вмешательства и особенности стентов и баллонов, а именно вид, размер и длина. Сахарный диабет второго типа сопровождается изменениями системы гомеостаза, приводящими к усилению воспалительных процессов, пролиферации гладкомышечных элементов стенок сосудов и ремоделированию сосудистой стенки, что является ключевыми патогенетическими механизмами формирования рестеноза у данных пациентов. Стент и баллон с лекарственным покрытием в настоящее время являются методом выбора для предотвращения развития рестеноза после реваскуляризации.

Ключевые слова: стентирование, рестеноз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, реваскуляризация, интервенционная кардиология, чрезкожное коронарное вмешательство, ЧКВ

REVASCULARIZATION PROCEDURES AND RISK OF RESTENOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE II DIABETES MELLITUS

Al-Sulami A. R., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A., Ushakov A. V.

Department of Internal Medicine 1, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Authors performed a search and analysis of published clinical studies on the topic of revascularization procedures and the risk of restenosis in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Based on the results of previous studies restenosis after revascularization is still one of the major problems in interventional cardiology. The main predictors of restenosis development are percutaneous coronary interventions and specific features of stents and balloons, particularly their type, size and length. Type 2 diabetes mellitus is associated with metabolic changes, leading to increased production of proinflammatory cytokines and proliferation of smooth muscle cells in vessel walls. The pathogenic mechanisms underlying formation of restenosis include endothelial remodeling, increased production of extracellular proteins, migration and proliferation of smooth muscle elements. The drug-eluting stent and balloon is currently the method of choice for preventing restenosis after coronary artery bypass grafting.

Key words: stenting, restenosis, ischemic heart disease, diabetes mellitus, revascularization, interventional cardiology, percutaneous coronary intervention, PCI

Несомненным и доказанным остается факт того, что каждая имплантация стента в коронарную артерию инициирует воспалительную реакцию, способствующую гиперплазии эндотелия, что в итоге приводит к ранней или поздней несостоятельности стента (рестенозу, окклюзии в результате тромбоза или по ряду других при-

чин) [1]. Наиболее вероятно, это связано с тем, что современные имплантируемые стенты с лекарственным покрытием выделяют активные лекарственные вещества с целью подавления роста гладкомышечных клеток и эндотелия в просвете имплантата, что приводит к парадоксальному эффекту – усугублению воспалительной реакции

на краях стента, а также активной вазоконстрикции дистальной части сосудистого русла. В свою очередь, это может приводить к сохранению симптомов стенокардии после имплантации стента еще в течение длительного времени. При анализе результатов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) процент рестеноза составил более 37%. Учитывая ключевую роль стентирования в лечении ОКС, основной проблемой, даже в случае применения стентов с цитостатическим покрытием, является возникновение рестеноза и дальнейшее прогрессирование атеросклероза [2].

Многочисленные исследования показывают, что более 12% больных, подвергшихся ЧКВ, нуждаются в повторной реваскуляризации в течение 1-го года после вмешательства [3-5]. Несмотря на то, что рестенозы являются серьезным осложнением, от 15 до 30% пациентов с рестенозами после коронарного стентирования с возобновлением симптомов стенокардии повторно направляются на стентирование с ангиопластикой уже скомпрометированного сосуда, без направления на аортокоронарное шунтирование (АКШ), что в свою очередь формирует порочный круг, так как многократные ЧКВ оказывают негативное влияние на дальнейшее развитие атеросклероза в коронарных артериях [5].

Сахарный диабет второго типа (СД 2 типа) является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гипергликемия, инсулинорезистентность и повышенное содержание конечных продуктов гликирования рассматриваются в качестве ключевых патогенетических механизмов, лежащих в основе дисфункции эндотелия и системного атеросклероза с формированием ишемической болезни сердца (ИБС). По данным многочисленных исследований, наличие СД 2 типа ассоциируется не только с более быстрыми темпами развития ИБС, но и с более высоким риском рестеноза после успешного ЧКВ и последующей необходимостью повторной реваскуляризации [6].

Целью данного обзора является изучение и систематизация информации, полученной по результатам проведенных ранее исследований, посвященных методам реваскуляризации миокарда и риску рестеноза у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Для решения поставленной цели проведен поиск и анализ опубликованных клинических исследований по данной проблеме на русском и английском языках в период с 2018 по 2022 годы в следующих базах данных: Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Springer (<https://link.springer.com/>), elibrary (<https://www.elibrary.ru/>

[defaultx.asp](https://www.elibrary.ru/)). Ключевые слова, используемые при поиске: чрескожное коронарное вмешательство, стентирование, рестеноз, аортокоронарное шунтирование, сахарный диабет.

Этиология и патогенез рестеноза. В месте постановки стента на пораженном сосуде после ангиопластики происходит фрагментация атеросклеротической бляшки и ее внедрение в глубокие слои сосудистой стенки, агрегация тромбоцитов с последующим развитием пристеночного тромба. Последний является источником образования тромбоцитарного фактора, запускающего миграционные и пролиферативные реакции в неоинтима, приводя к формированию рестеноза. Пристеночный тромб, сформировавшийся после успешной ангиопластики, может служить триггером формирования рестеноза. С другой стороны, активация тромбоцитарного фактора стимулирует разрастание внеклеточного матрикса, что ускоряет образование грубоволокнистой соединительной ткани, содержащей большое количество глюкозаминогликанов и коллагена [4].

Еще одним механизмом формирования рестеноза считается отрицательное ремоделирование сосудистой стенки. Так, в первые несколько часов после ангиопластики происходит сокращение гладких миоцитов артериальной стенки, которое способствует возвращению диаметра сосуда к исходному состоянию и возникновению рецидива сосудистого стеноза [7].

В целом имеются 3 механизма, вызывающие формирование постангиопластического рестеноза: отрицательное ремоделирование, увеличение продукции внеклеточных белков, миграция и пролиферация гладкомышечных элементов стенки сосуда [8].

Использование стентов привело к уменьшению частоты развития рестеноза по сравнению с баллонной реваскуляризацией. Прочное строение стента противодействует формированию отрицательного ремоделирования и развитию микродиссекций в сосудистой стенке при ангиопластике. Металлический стент плотно прилегает к стенке артерии, приводя к устранению диссекции интимы, с одной стороны, и препятствуя активации тромбоцитарной агрегации с формированием тромба, с другой. Однако, процесс стентирования сосуда характеризуются активацией локального воспаления, иницированием миграции и адгезии нейтрофилов и моноцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток в неоинтиму и разрастанием внеклеточного матрикса [9].

Целым рядом исследований, сравнивающих эффект стентов без лекарственного покрытия и стентов с покрытием, было показано, что воспалительный компонент при имплантации стентов с лекарственным покрытием проявляется более ин-

тенсивно, поскольку они содержат лекарственные эндопротезы для высвобождения препарата. Критически важную роль в формировании рестеноза после установки стента с лекарственным покрытием играет развитие неоатеросклероза. Действительно, при сравнении двух типов вмешательств у пациентов, получавших стенты с лекарственным покрытием первого поколения, наблюдалось значительно более раннее и более частое начало неоатеросклероза в стенке, чем у пациентов с установленным голометаллическим стентом [10].

Эндотелиальная дисфункция и наличие субклинического воспалительного процесса у пациентов с СД 2 типа приводят к большему риску отдаленных тромботических событий после ЧКВ, что наиболее характерно для стентов с лекарственным покрытием первого поколения, по сравнению с голометаллическими стентами. Более того, инсулинорезистентность способствует повышению активности P2Y₁₂ рецепторов, что приводит к большей склонности к агрегации тромбоцитов при СД 2 типа. Эти факторы подчеркивают важность соблюдения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД 2 типа, подвергающихся ЧКВ. Фактически, пациенты, которые плохо соблюдают или не переносят двойную антитромбоцитарную терапию, скорее всего, получают больше пользы от альтернатив ЧКВ, включая АКШ, баллонную ангиопластику или медикаментозную терапию [6].

Современные диагностические методы рестеноза. Современные достижения в рентгенэндоваскулярных методах диагностики и лечения рестеноза позволили уменьшить частоту рестеноза на 0,8-1,7 % и уровня летальности – на 20,1 %. Стандартный диагностический комплекс у пациентов с рестенозом включает клинические (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование), лабораторные (общий и биохимический анализы крови, оценка показателей липидного профиля), инструментальные (электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сонных артерий и др.) исследования. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению стабильной ИБС, диагностический алгоритм пациентов с подозрением на рестеноз и ИБС начинается с определения предстеновой вероятности (ПТВ). Отмечено, что у пациентов с ПТВ более 15% наиболее целесообразно проведение дополнительных специфических неинвазивных методов исследования [11].

Неинвазивные функциональные методы верификации ишемии миокарда левого желудочка основаны на результатах ЭКГ, стресс-

эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Для провокации ишемии повсеместно применяют физическую нагрузку или фармакологические пробы, что связано с основными механизмами развития ишемии: повышенная потребность миокарда в кислороде при нарушении его доставки или неоднородность перфузии миокарда, обусловленная вазодилатацией. Следует отметить, что, согласно актуальным данным, неинвазивные тесты чаще верифицируют функциональную значимость выявленных стенозов коронарных артерий (КА) по сравнению с инвазивными – определением фракционного резерва кровотока (ФРК), в связи с чем неинвазивным методам верификации ИБС в настоящее время отдается предпочтение [12].

ЭКГ с физической нагрузкой (велозргометрия и тредмил-тест) – широко распространенный и доступный метод диагностики. Доступность метода позволяет применять его у подавляющего большинства пациентов с подозрением на ИБС с промежуточной ПТВ. Метод ограничен у пациентов с исходными изменениями ЭКГ, где нет возможности анализировать динамику сегмента ST. Частота получения ложноположительных результатов выше у больных с нарушениями электролитного баланса, гипертрофией миокарда, при фибрилляции предсердий, приеме некоторых препаратов. Он характеризуется низкой чувствительностью (45–50%) и высокой специфичностью (85–90%) [13].

Стресс-эхокардиография – метод диагностики ИБС, основанный на выявлении нарушений локальной сократимости миокарда, которые провоцируются выполнением физической нагрузки (на велозргометре или тредмиле), чреспищеводной стимуляцией приемом фармакологических препаратов, повышающих потребность миокарда в кислороде. Данный метод позволяет предположить симптом-связанную КА по локализации нарушения сегментарной сократимости миокарда во время нагрузки. Чувствительность стресс-эхокардиографии при ИБС составляет более 50%, а специфичность 84–86% [14].

Компьютерная томография (КТ) – метод послойного сканирования для визуализации тканей сердца при помощи рентгеновских фотонов и цифровой реконструкции. Спиральная КТ – одна из разновидностей КТ, основанная на послойном сканировании изучаемых структур по траектории спирали при непрерывном вращении рентгеновской трубки и движении стола. Несмотря на связь количества коронарного кальция с выраженностью атеросклероза КА, его количество практически не отражает степень сужения диаметра КА, в

связи с чем сегодня в мировой практике большее предпочтение отдают мультиспиральной компьютерной томографии КА (МСКТА КА) [15].

Применение МСКТА КА характеризуется высокой точностью выявления атеросклеротических сужений просвета КА. Однако наличие рестенозов КА не всегда означает их функциональную значимость и не обязательно предопределяет развитие ишемии миокарда. Дальнейшая функциональная диагностика, неинвазивная или инвазивная, во многих случаях показана для уточнения гемодинамической значимости выявленных изменений КА, что лежит в основе принятия решения о наличии или отсутствии показаний к эндоваскулярной реваскуляризации [16].

Магнитно-резонансная томография – неинвазивный метод, основанный на явлениях ядерно-магнитного резонанса. Его главными преимуществами считаются обеспечение трехмерных изображений, получение тонких срезов, возможность анатомической и функциональной диагностики. Перфузию миокарда оценивают с помощью контрастного усиления парамагнитными контрастными препаратами. Основным недостатком является риск, связанный с введением контрастных препаратов [17].

Стресс-магнитно-резонансная томография выполняется с применением фармакологических препаратов, что позволяет оценить наличие нарушений локальной сократимости миокарда. Исследования, где использовали стресс-МРТ у пациентов ИБС в результате рестеноза КА, показали высокую точность в диагностике рестеноза. Чувствительность метода составляет от 79% до 88%, а специфичность от 82% до 86%. Однако, данный метод до сих пор остается мало доступен в клинической практике из-за высокой стоимости и потребности в квалифицированном персонале [18].

Выбор метода реваскуляризации рестеноза. В лечении рестеноза КА используются 2 основных метода: ЧКВ и АКШ.

АКШ является общепризнанным и высокоэффективным методом лечения ИБС. Оно заключается в создании надежных, качественных и, главное, долговечных путей обхода стенозированного участка или окклюзии КА. Поэтому оптимальный выбор лечения стеноза является одним из ключевых моментов операции, который оказывает влияние на продолжительность и качество дальнейшей жизни пациента [9].

В настоящее время существует опыт применения синтетических протезов, однако в подавляющем большинстве случаев в качестве шунтирующего материала используются собственные сосуды пациента: большая и малая подкожная вены, лучевая и локтевая артерии, внутренние грудные

артерии, желудочно-сальниковая и эпигастральная артерии. Однако, со временем проходимость сосудов снижается. Через 2-5 лет несостоятельными оказываются приблизительно 40-50% шунтов со значительным поражением большинства оставшихся, а спустя 10-15 лет проходимыми остаются менее 30% [9; 19].

Существуют ситуации, когда применяют только венозные кондуиты: при недоступности или атеросклеротическом поражении артериальных кондуитов, малой прогнозируемой продолжительности жизни пациента, у пациентов с нестабильной гемодинамикой, требующих скорейшего подключения искусственного кровообращения, например, при остром коронарном синдроме, кардиогенном шоке или остром инфаркте миокарда. Лучевая артерия является артерией мышечного типа и, в силу своего строения, склонна к спазму и кальцификации, что составляет порядка 4-10% случаев. Это потенциально может иметь значительные негативные последствия с точки зрения периоперационного инфаркта миокарда и снижения сердечного выброса [20].

В настоящее время нет достаточного количества данных о преимуществах того или иного кондуита. Тем не менее, анализ литературы показывает, что предпочтение следует отдавать артериальным трансплантатам, так как именно при их использовании достигаются лучшие долгосрочные результаты операции АКШ. Большинство опубликованных исследований демонстрирует превосходство применения лучевой артерии над аутовеной, однако почти все они носят наблюдательный характер. Рядом исследователей показано, что долгосрочная проходимость лучевой артерии варьировала в пределах 85-94,9%, а проходимость аутовены - 64,5-91,7% [21; 22]. Результаты крупного многоцентрового исследования, The radial artery patency study, в котором сравнивали проходимость лучевой артерии и аутовены при шунтировании КА, позволили авторам сделать вывод о том, что лучевая артерия имеет лучшую проходимость в сравнении с аутовеной. Через год после операции показатель проходимости лучевой артерии и большой подкожной вены составил 91,8 и 86,4%, а спустя 7 лет - 91,1 и 81,4% соответственно [22].

Больные сахарным диабетом представляют для хирургов наиболее тяжелую когорту пациентов, имеющих тенденцию к многососудистому и диффузному поражению коронарных артерий в сравнении с пациентами без диабета. Поэтому существуют особенности в выборе кондуита при шунтировании у данной категории больных. У них отмечены изменения всех слоев сосудистой стенки, часто имеет место нарушение функции

эндотелия и склонность к вазоспазму по сравнению с пациентами без СД [6].

При формировании рестеноза КА используются чрескожные коронарные вмешательства. Несомненно, ЧКВ вызывает меньшее число послеоперационных осложнений по сравнению с АКШ и требует меньше технических возможностей. В течение последних лет в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к росту ЧКВ, а также наблюдается увеличение ЧКВ центров, что повышает эффективность методики и сокращает число осложнений [23; 24].

Тем не менее, несмотря на преимущества ЧКВ, единого алгоритма выбора тактики и стратегии реваскуляризации пациентов с ИБС при многососудистом поражении в данный момент не существует. Данные крупных многоцентровых исследований продемонстрировали, что у пациентов с рестенозом ЧКВ установка стента с лекарственным покрытием нового поколения наиболее эффективна в плане снижения частоты последующих рестенозов и тромбозов стента [10].

На сегодняшний день отмечено, что применение баллона с лекарственным покрытием в лечении рестеноза сопровождается значительным уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и риска повторных реваскуляризации [25].

Основным преимуществом стента с лекарственным покрытием при лечении рестеноза является то, что не требуется новый каркас для стента внутри ранее имплантированного стента. При сравнении баллонной ангиопластики со стентом с лекарственным покрытием у пациентов с рестенозом было показано, что применение стента с лекарственным покрытием имеет лучшие результаты с наименьшей частотой повторного рестеноза [10; 26; 27]. Основным преимуществом использования стентов с лекарственным покрытием является равномерное распределение антипролиферативного вещества в стенке сосуда, снижение хронической воспалительной реакции, уменьшение риска последующего позднего тромбоза и сокращение срока антитромбоцитарной терапии [27].

Таким образом, изучение опубликованных исследований позволило сделать вывод, что рестеноз после ЧКВ и АКШ, по-прежнему, представляет собой одну из актуальных проблем интервенционной кардиологии.

Основными предикторами развития рестеноза являются тип ЧКВ, вид, размер и длина используемых стентов и баллонов, а также наличие в анамнезе СД 2 типа, на фоне которого наблюдается хроническое субклиническое воспаление и эндотелиальная дисфункция. Поэтому, стенты и баллоны с лекарственным покрытием в настоя-

щее время являются методом выбора при развитии рестеноза у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Ф. З., Аббасов Ф. Э., Бабаев Н. М., Шихиева Л. С., Амрахова Г. А. Исходы эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и последующее качество жизни у больных моложе 40 лет. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020;3:44-57. doi:10.34014/2227-1848-2020-3-44-57
2. Larue-Grondin S., Ieroncig F., Garot P., Benamer H. Coronary Embolism Due to Radial Artery Tearing. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(8):e81-e82. doi: 10.1016/j.jcin.2021.01.050.
3. Taggart D. P. Implications of the 10-year outcomes of the Arterial Revascularization Trial (ART) for multiple arterial grafts during coronary artery bypass graft. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;56(3):427-428. doi:10.1093/ejcts/ezz174.
4. Hakamada K., Sakaguchi G., Marui A., Arai Y., Nagasawa A., Tsumaru S., Hanyu M., Soga Y. Effect of Multiple Prior Percutaneous Coronary Interventions on Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. Circ J. 2021;85(6):850-856. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0421.
5. Andrade P. J., Falcão J. L., Falcão B. A., Rocha H. A. Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation. Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5): 511-523. doi:10.5935/abc.20190027.
6. Wilson S., Mone P., Kansakar U., Jankauskas S. S., Donkor K., Adebayo A., Varzideh F., Eacobacci M., Gambardella J., Lombardi A., Santulli G. Diabetes and restenosis. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):23. doi:10.1186/s12933-022-01460-5.
7. Martín-Bórnez M., Galeano-Otero I., Del Toro R., Smani T. TRPC and TRPV Channels' Role in Vascular Remodeling and Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(17): 6125. doi:10.3390/ijms21176125.
8. Shlofmitz E., Case B. C., Chen Y., Chezard-Azerrad C., Hashim H., Garcia-Garcia H. M., Mintz G. S., Waksman R. Waksman In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the

- Treatment of Restenosis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;33:62-67. doi:10.1016/j.carrev.2021.06.004.
9. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M. F. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovasc Res.* 2020;116(3):505-519. doi:10.1093/cvr/cvz214.
 10. Nakamura D., Yasumura K., Nakamura H., Matsuhiro Y., Yasumoto K. Different Neoatherosclerosis Patterns in Drug-Eluting- and Bare-Metal Stent Restenosis - Optical Coherence Tomography Study. *Circ J.* 2019;83(2):313-319. doi:10.1253/circj.CJ-18-0701.
 11. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076 w
 12. van Veelen A., van der Sangen N. M., Delewi R., Beijk M. A., Henriques J. P., Claessen B. E. Detection of Vulnerable Coronary Plaques Using Invasive and Non-Invasive Imaging Modalities. *J Clin Med.* 2022;11(5):1361. doi: 10.3390/jcm11051361.
 13. Ananthasubramaniam G., Ananthasubramaniam K. Stress electrocardiography testing in coronary artery disease: Is it time for its swan song or to redefine its role in the modern era? *Indian Heart J.* 2022;74(2):81-85. doi:10.1016/j.ihj.2022.02.003.
 14. Al-Lamee R. K., Shun-Shin M. J., Howard J. P., Nowbar A. N., Rajkumar C. Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: The Stress Echocardiography-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation.* 2019;140(24):1971-1980. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918.
 15. Al'Aref S. J., Maliakal G., Singh G., van Rosendaal A. R., Ma X. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J.* 2020;41(3):359-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehz565.
 16. Tanigaki T., Emori H., Kawase Y., Kubo T., Omori H. QFR Versus FFR Derived From Computed Tomography for Functional Assessment of Coronary Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(20):2050-2059. doi:10.1016/j.jcin.2019.06.043.
 17. Zahergivar A., Kocher M., Waltz J., Kabakus I., Chamberlin J., Akkaya S., Agha A. M., Schoepf U. J., Burt J. R. The diagnostic value of non-contrast magnetic resonance coronary angiography in the assessment of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021;7(3):e06386. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06386.
 18. Patel A. R., Salerno M., Kwong R. Y., Singh A., Heydari B., Kramer C. M. Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(16):1655-1668. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.022.
 19. Dai L., Yu W., Yu Y. New strategy of using double-network hydrogel extravascular stent for preventing venous graft restenosis after coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 2022:2676591221099813. doi:10.1177/02676591221099813.
 20. Ferrari G., Geijer H., Cao Y., Souza D., Samano N. Percutaneous coronary intervention in saphenous vein grafts after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Scand Cardiovasc J.* 2021;55(4):245-253. doi: 10.1080/14017431.2021.1900598.
 21. Virk H. U., Lakhter V., Ahmed M., O' Murchu B., Chatterjee S. Radial Artery Versus Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Surgery: a Literature Review. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(5):36. doi:10.1007/s11886-019-1112-1.
 22. Nappi F., Bellomo F., Nappi P., Chello C., Iervolino A., Chello M., Acar C. The Use of Radial Artery for CABG: An Update. *Biomed Res Int.* 2021;5528006. doi: 10.1155/2021/5528006.
 23. Бойцов С. А., Алесян Б. Г., Шахнович Р. М., Ганюков В. И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(6):703-709. doi:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
 24. Михайлов И. А., Омеляновский В. В., Семёнов В. Ю. Формирование системы интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи на уровне субъекта Российской Федерации по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4S):105-115. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4S-105-115.
 25. Piccolo R., Bona K. H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo A. Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2019;393(10190):2503-2510. doi:10.1016/S0140-6736(19)30474-X.
 26. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A., UK A. R., Rao M. S., Vijayvergiya R., Nayak K. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol*

J Cardiol. 2020; 23(1):28-34. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.

27. Palmerini T., Barozzi C., Tomasi L., Riva D. D., Marengo M. In vitro thrombogenicity of drug-eluting and bare metal stents. *Thromb Res.* 2020;185:43-48. doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.016.

REFERENCES

1. Abdullaev F. Z., Abbasov F. E., Babaev N. M., Shikhieva L. S., Amrakhova G. A. Results of endovascular myocardial revascularization and quality of life in such patients aged under 40. *Ul'yanovskiy med-iko-biologicheskijzhurnal.* 2020;3:44-57. doi:10.34014/2227-1848-2020-3-44-57 (in Russ.).

2. Larue-Grondin S., Ieroncig F., Garot P., Benamer H. Coronary Embolism Due to Radial Artery Tearing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(8):e81-e82. doi: 10.1016/j.jcin.2021.01.050.

3. Taggart D. P. Implications of the 10-year outcomes of the Arterial Revascularization Trial (ART) for multiple arterial grafts during coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(3):427-428. doi:10.1093/ejcts/ezz174.

4. Hakamada K., Sakaguchi G., Marui A., Arai Y., Nagasawa A., Tsumaru S., Hanyu M., Soga Y. Effect of Multiple Prior Percutaneous Coronary Interventions on Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ J.* 2021;85(6):850-856. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0421.

5. Andrade P. J., Falcão J. L., Falcão B. A., Rocha H. A. Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(5):511-523. doi:10.5935/abc.20190027.

6. Wilson S., Mone P., Kansakar U., Jankauskas S. S., Donkor K., Adebayo A., Varzideh F., Eacobacci M., Gambardella J., Lombardi A., Santulli G. Diabetes and restenosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):23. doi:10.1186/s12933-022-01460-5.

7. Martín-Bórnez M., Galeano-Otero I., Del Toro R., Smani T. TRPC and TRPV Channels' Role in Vascular Remodeling and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17): 6125. doi:10.3390/ijms21176125.

8. Shlofmitz E., Case B. C., Chen Y., Chezazerrad C., Hashim H., Garcia-Garcia H. M., Mintz G. S., Waksman R. Waksman In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;33:62-67. doi:10.1016/j.carrev.2021.06.004.

9. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M. F. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal

thoracic arteries? *Cardiovasc Res.* 2020;116(3):505-519. doi:10.1093/cvr/cvz214.

10. Nakamura D., Yasumura K., Nakamura H., Matsuhira Y., Yasumoto K. Different Neoatherosclerosis Patterns in Drug-Eluting- and Bare-Metal Stent Restenosis - Optical Coherence Tomography Study. *Circ J.* 2019;83(2):313-319. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0701.

11. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 4076. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

12. van Veelen A., van der Sangen N. M., Delewi R., Beijk M. A., Henriques J. P., Claessen B. E. Detection of Vulnerable Coronary Plaques Using Invasive and Non-Invasive Imaging Modalities. *J Clin Med.* 2022;11(5):1361. doi: 10.3390/jcm11051361.

13. Ananthasubramanian G., Ananthasubramanian K. Stress electrocardiography testing in coronary artery disease: Is it time for its swan song or to redefine its role in the modern era? *Indian Heart J.* 2022; 74(2): 81-85. doi: 10.1016/j.ihj.2022.02.003.

14. Al-Lamee R. K., Shun-Shin M. J., Howard J. P., Nowbar A. N., Rajkumar C. Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: The Stress Echocardiography-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation.* 2019;140(24):1971-1980. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918.

15. Al'Aref S. J., Maliakal G., Singh G., van Rosendaal A. R., Ma X. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J.* 2020;41(3):359-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehz565.

16. Tanigaki T., Emori H., Kawase Y., Kubo T., Omori H. QFR Versus FFR Derived From Computed Tomography for Functional Assessment of Coronary Artery Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(20):2050-2059. doi: 10.1016/j.jcin.2019.06.043.

17. Zahergivar A., Kocher M., Waltz J., Kabakus I., Chamberlin J., Akkaya S., Agha A. M., Schoepf U. J., Burt J. R. The diagnostic value of non-contrast magnetic resonance coronary angiography in the assessment of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021;7(3):e06386. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06386.

18. Patel A. R., Salerno M., Kwong R. Y., Singh A., Heydari B., Kramer C. M. Stress Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll*

Cardiol. 2021;78(16):1655-1668. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.022.

19. Dai L., Yu W., Yu Y. New strategy of using double-network hydrogel extravascular stent for preventing venous graft restenosis after coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2022;2676591221099813. doi:10.1177/02676591221099813.

20. Ferrari G., Geijer H., Cao Y., Souza D., Samano N. Percutaneous coronary intervention in saphenous vein grafts after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(4):245-253. doi:10.1080/14017431.2021.1900598.

21. Virk H. U., Lakhter V., Ahmed M., O' Murchu B., Chatterjee S. Radial Artery Versus Saphenous Vein Grafts in Coronary Artery Bypass Surgery: a Literature Review. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(5):36. doi:10.1007/s11886-019-1112-1.

22. Nappi F., Bellomo F., Nappi P., Chello C., Iervolino A., Chello M., Acar C. The Use of Radial Artery for CABG: An Update. *Biomed Res Int*. 2021;5528006. doi: 10.1155/2021/5528006.

23. Boytsov S. A., Alekyan B. G., Shakhnovich R. M., Ganyukov V. I. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(6):703-709. (In Russ.). DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-14.

24. Mikhailov I. A., Omelyanovsky V. V., Semenov V. Yu. Development of a system of integrated assessment of efficiency of cardiac care in the Russian Federation regions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):105-115. (In Russ.). doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4S-105-115

25. Piccolo R., Bona K. H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo A. Coronary Stent Trialists' Collaboration. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393(10190):2503-2510. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X.

26. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A., UK A. R., Rao M. S., Vijayvergiya R., Nayak K. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2020; 23(1): 28-34. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.

27. Palmerini T., Barozzi C., Tomasi L., Riva D. D., Marengo M. In vitro thrombogenicity of drug-eluting and bare metal stents. *Thromb Res*. 2020;185:43-48. doi:10.1016/j.thromres.2019.11.016.

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ

Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В., Прочан Е. Н.

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: Гордиенко Ю. В., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: bolohovskaya90@mail.ru

For correspondence: Gordienko Yuliya V., assistant of the department of obstetrics and gynecology № 2, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: bolohovskaya90@mail.ru

Information about authors:

Ivanov I. I., <https://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Gordienko Yu. V., <https://orcid.org/0000-0001-6107-3105>

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Prochan E. N., <https://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

РЕЗЮМЕ

Причины роста миомы матки в настоящее время все еще являются темой для дискуссии. В данной статье авторы дают обзор современной отечественной и зарубежной литературы о причинах роста и развития миоматозных узлов. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языке, в базах данных MedLine, eLIBRARY, по следующим ключевым словам: миома матки, прогестерон, рецепторы, апоптоз. Хронологические границы поиска с 2003 по 2022 года. В патогенезе миомы матки ведущую роль играют генетическая предрасположенность, нарушение процесса апоптоза. Несмотря на существование различных теорий развития лейомиом, гормональная продолжает занимать главное место в развитии миоматозного узла, тем самым подтверждая прогестерон- и эстрогензависимость опухоли. Прогестероновая зависимость узла в настоящее время получила достаточно большое количество научных подтверждений. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят более глубоко понять процесс этиологии и патогенеза миоматозных узлов, что, несомненно, положительно повлияет на сохранение репродуктивного потенциала и качества жизни женщин.

Ключевые слова: миома матки, прогестерон, рецепторы, апоптоз, прогестероновая зависимость, эстрогензависимость, миоматозный узел.

THE ROLE OF SEX HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF UTERINE FIBROIDS

Ivanov I. I., Gordienko Yu. V., Popova-Petrosyan E. V., Prochan E. N.

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

SUMMARY

The growth of uterine fibroids is currently still a topic for discussion. In this article, the authors give an overview of modern and foreign literature on the causes of growth and development of myoma nodes. In the pathogenesis of uterine fibroids, the leading role is played by a genetic predisposition and a violation of the apoptosis process. Ultimately, we can conclude that uterine fibroids remain the leading problem in modern gynecology. Despite the presence of various phenomena in the development of leiomyoma, hormonal activity continues to occupy the main place in the development of the myoma focus, thereby causing the occurrence of a progesterone- and estrogen-dependent tumor. The progesterone dependence of the node has now received a fairly large number of scientific confirmations. Further research in this direction will allow a deeper understanding of the process of pathogenesis and etiology of myoma nodes, which will undoubtedly have a positive effect on maintaining the reproductive potential and quality of life of women.

Key words: uterine fibroid, progesterone, receptors, apoptosis, progesterone dependence, estrogen dependence, myoma node.

В данной статье авторы проанализировали одно из звеньев роста миоматозного узла, связанного с нарушением рецепторного аппарата. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языке, в базах данных MedLine, eLIBRARY, по следующим ключевым словам: миома матки, прогестерон, рецепторы, апоптоз. Хронологические границы поиска с 2003 по 2022 года. Миома матки (лейомиома) – доброкачественная гормонозависимая опухоль у женщин. Миома матки диагностируется у 35-40% всех пациенток, обра-

щающихся к гинекологу [1; 2]. Средний возраст данного заболевания составляет 30-40 лет, однако сейчас процент диагностирования миомы матки у женщин до 20-25 лет резко увеличился, а частота встречаемости миом матки в популяции продолжает возрастать. По результатам исследований частота этого заболевания у женщин, имеющих родственные связи 1-го и 2-го поколения по материнской линии, увеличивается в два раза, что, безусловно, может указывать на наследственную и семейную предрасположенность к этой болез-

ни [3; 4]. При анализе последних данных зарубежных и отечественных научных исследований можно сделать вывод, что миома матки остается актуальной проблемой современной гинекологии. На сегодняшний день консервативная терапия широко применяется для лечения миоматозных узлов, но хирургическое лечение все же является основным методом коррекции данного заболевания. По результатам анализа литературных данных, большой процент гистерэктомий во многих странах мира проводится у женщин с диагнозом лейомиома [4; 5], в том числе и в России, тем самым снижая не только репродуктивный потенциал страны, но и качество жизни многих женщин разной возрастной категории. Ссылаясь на данные Коренной В. В. и соавт., за последнее десятилетие у женщин в возрасте от 18-54 лет с миомой матки гистерэктомия проводилась в 82,2% случаев, в то время как миомэктомия только в 14,7% [6]. Изучение основ этиологии и патогенеза миоматозных узлов привело в последнее время к «новым» взглядам на эти вопросы. Следует продолжать научные исследования в этом направлении, чтобы разработать новые алгоритмы диагностики, методы лечения и профилактики данного заболевания.

Учитывая особенности миоматозных узлов, можно выделить некоторые критерии: они способны к росту и регрессии, а в период менопаузы возможен даже их полный регресс. Лейомиома длительное время способна не изменять своих размеров или увеличиваться достаточно быстро (более 4-6 недель гестации за год), клиническая картина заболевания может протекать бессимптомно [1]. Миома матки довольно часто сочетается с различными системными заболеваниями: гипертонической болезнью (19%), нарушениями функций желудочно-кишечного тракта (40%), сердечно-сосудистой патологией (58%), эндокринопатиями (4,5%) и ожирением (60%) [7; 8]. Несмотря на то, что миома матки занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний, в настоящее время относительно мало научных трудов, направленных на установление этиологии и патогенеза миомы матки в связи с редкостью ее злокачественной трансформации. Несмотря на доброкачественное течение, миома приводит к резкому снижению качества жизни значительной части женского населения различных возрастных категорий [9].

На рост и развитие миоматозного узла, по данным Я. В. Гриценко и соавт., влияют изменения иммунного ответа, что свидетельствует о наличии хронических очагов инфекции в организме. Количество ассоциированной микробной флоры в миоматозных узлах увеличивается в сравнении с окружающими тканями. Можно предположить, что зона роста миоматозного узла может форми-

роваться вокруг очага воспаления путем пролиферации гладкомышечных клеток [10]. Учитывая данные факты, роль микроорганизмов в этиологии и патогенезе миомы матки остается практически не изученной.

Существует научное мнение, что эндокринная и иммунная системы принимают участие в таких процессах, как пролиферация и апоптоз [11]. В результате дисбаланса между этими процессами в миометрии возникает очаговая гиперплазия, подтверждением чего является повышенная экспрессия в лейомиоме регулятора клеточной пролиферации – Ki-67 и ингибитора апоптоза – Bcl-2.

Современный анализ литературы показывает, что наиболее распространенной теорией развития миоматозного узла является гормональная [12]. Она основана на дисбалансе уровня стероидных половых гормонов и экспрессии их рецепторов [13]. К факторам риска роста фибромиомы относят негативное влияние эстрогенов окружающей среды на организм человека. Эстрогеноподобные вещества (EEDC) нарушают функцию эндокринной системы в результате связывания с рецепторами гормонов и изменения синтеза и метаболизма гормонов [14].

По данным литературы воздействие эндогенных и экзогенных факторов приводит к развитию гиперэстрогенных состояний, в результате чего нарушается местное кровообращение и возникают дистрофические изменения в микроциркуляторном русле матки [15]. В результате гиперэстрогении миогенные элементы денервированных участков стенки сосудистого узла активнее пролиферируют, что приводит к образованию зачатка миоматозного узла. Этот участок обладает высокой экспрессией к половым стероидным гормонам в сравнении с нормальным миометрием. Здоровый миометрий обладает ограниченным эстрогенным ответом и в лютеиновую фазу менструального цикла является интактным, в то время как в тканях миоматозных узлов в эту же фазу повышается количество эстроген регулируемых генов [16]. Таким образом, роль эстрогенов в формировании и росте миоматозных узлов остается ведущей, но за последние годы исследований получены доказательства основной роли прогестерона в стимулировании роста миоматозного узла [14; 16].

Прогестерон влияет на менструальный цикл женщины, пролонгирование беременности и является одним из важных факторов в производстве других стероидных гормонов [17].

Прогестерон участвует в регуляции уровня инсулина (базальный, индуцированный), увеличивает запасы жира, утилизации глюкозы. Под действием прогестерона снижается проницаемость капилляров, уменьшается отечность стро-

мы соединительной ткани в зависимости от фазы менструального цикла [18].

Прогестерон также участвует в функционировании головного мозга в качестве нейростероида. В течение последних двух десятилетий появилось большое количество подтвержденных научных данных о том, что стероидные гормоны оказывают значительное влияние на синаптическую организацию головного мозга. Стероиды, взаимодействуя с нейромедиаторами, образуют координирующую нейрогуморальную систему, осуществляющую контроль за деятельностью головного мозга. Научные опыты свидетельствуют о том, что половые железы и надпочечники не являются единственным источником прогестерона в организме, «органы» стероидогенеза в головном мозге, а именно кора головного мозга, гиппокамп, клетки Пуркинье мозжечка и миндалевидный комплекс также являются дополнительным источником полового стероидного гормона [19; 20].

Анализируя данные научных исследований, доказано, что физиологическое действие прогестерона на ткани матки усиливается в присутствии эстрогенов. Последние через эстрогеновые рецепторы (ER) индуцируют экспрессию рецепторов прогестерона. Эти два гормона участвуют в патогенезе роста миомы посредством различных механизмов действия [11].

Сперва эстрадиол стимулирует образование собственных рецепторов (пик на 6-10-й день менструального цикла) после рецепторов прогестерона (11-14-й день менструального цикла). Наблюдается феномен локальной гипергормонемии (повышение концентрации прогестерона и эстрадиола в сосудах матки) в сравнении с периферической кровью [21]. Преобладание эстриола, по мнению некоторых ученых, приводит к более выраженным изменениям в миометрии в связи с появлением быстрорастущих форм миоматозных узлов [22].

По данным З. Р. Кантемировой и соавт. установлено, что в ткани миоматозного узла в 5 раз выше содержание 4-гидроксилирования эстриола по сравнению с окружающим миометрием. А в миоматозных клетках уровень активности ароматаз и метаболитов транскрипции P-450-ароматаз в 20 раз выше по сравнению со здоровой тканью. Эти показатели указывают на повышение локального биосинтеза эстрогенов, которые, в свою очередь, стимулируют рост миоматозных узлов [23].

В тканях, окружающих миоматозный узел, наблюдается локальная гиперэстрогения в результате превращения эстрон-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы. Но из-за дефекта фермента 17 (3-гидроксистероиддегидрогеназа) данный процесс не происходит, и в клетке накапливается эстрадиол, который, в свою очередь, стимулирует

накопление простагландина E₂ и повышает активность ароматаз. Таким образом, С. Н. Буянова и соавт. в своей статье предполагают, что локальный синтез эстрогенов поддерживает автономный рост миомы [21]. Увеличение массы миометрия происходит в результате гипертрофии гладкомышечных клеток, а также за счет их значительной гиперплазии. Гипертрофия данных клеток возможна только при сочетанном воздействии высоких концентраций прогестерона и эстрогена. По данным научных исследований, во время фолликулярной фазы менструального цикла эстрогены регулируют количество прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов по типу положительной связи, тем самым готовя почву для лютеинового выброса прогестерона [24].

Количество рецепторов стероидных половых гормонов зависит от размеров новообразования, возраста женщины и морфологического строения миоматозного узла и совершенно не зависит от количества и локализации миомы матки. При этом содержание рецепторов прогестерона в миоматозных узлах больших размеров намного выше, чем рецепторов эстрадиола. Таким образом, можно подвести итог, что действительно роль прогестерона в этиологии и патогенезе лейомиомы выходит на первое место [22].

По мнению J. Andersen, прогестерон во время лютеиновой фазы менструального цикла увеличивает митотическую активность миомы, особенно это выражено у женщин репродуктивного возраста [25]. Действие прогестерона в организме человека осуществляется с помощью ядерных рецепторов. Результаты иммуногистохимии показали, что в клетках миоматозных узлов с пролиферирующим типом роста содержатся в большом количестве активные рецепторы прогестерона. Эти рецепторы активируют выработку эпидермального фактора роста (EGF), ингибитора апоптоза Bcl-2, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [7; 26].

Рецепторы прогестерона имеют две изоформы – изоформа А (PRA) и изоформа В (PRB). Обе эти формы образуются одним и тем же геном, но имеют разное место начала транскрипции. Структура PRB содержит N-концевой фрагмент, который включает в себя 164 аминокислоты. В структуре изоформы PRA этого фрагмента нет. Изоформа PRB имеет три домена (AF-1, AF-2 и AF-3), которые участвуют в активации процесса транскрипции, в то время как PRA содержит только два (AF-1 и AF-2). Таким образом, PRB является более сильным активатором транскрипции. PRA и PRB выполняют множество функций в зависимости от типа клеток и наличия активатора экспрессии гена-мишени [26].

По результатам научных экспериментов на мышах с селективной аблацией изоформ рецепторов прогестерона, доказали, что форма PRA участвует в овуляции и антипролиферативном эффекте прогестерона на матку, а форма PRB участвует в развитии и функционировании молочных желез [27-29]. Эксперименты иностранных авторов подтверждают наличие третьей изоформы PRC, которая, по их мнению, участвует в начале родовой деятельности и запускает процесс транскрипции PRA и PRB. Разнообразие изоформ прогестероновых рецепторов повышает специфичность и разностороннее действие гормонов на определенную ткань-мишень. Прогестины или агонисты прогестерона, такие как ацетат медроксипрогестерона (МРА) и ацетат норэтинстерона, подавляют эстроген-зависимую пролиферацию эндометрия *in vivo* [30]. Антипрогестины (антагонисты рецепторов прогестерона) сопротивляются воздействию прогестерона. Самым сильным известным антагонистом прогестерона является ZK98299 (онапристон). Напротив, другие антипрогестины, RU486 (мифепристон), J867 (асоприснил) и CDB2914 (улипристалацетат), проявляют смешанные агонистические и антагонистические свойства [2; 31].

В публикации И. В. Довжиковой и соавт. описано, что на уровне корегуляторов проявляются особенности гормонального действия. К ним относятся корепрессоры и коактиваторы, которые представляют группу с широким механизмом действия. В зависимости от рецепторов прогестерона, их корегуляторов действие прогестерона на ткани и клетки может быть разным [31; 32]. К коактиваторам относят: SRC соединения (стероидные активаторы рецепторов), SPA/SRPA, ASC-2 (ядерный белково-активирующий сигнальный коинтегратор-2) и L7/ SPA (специфический коактиватор для антагонистов стероидов). Напротив, к корепрессорам можно выделить белки N-CoR и SMRT [33-35].

Производные прогестерона могут действовать также на клетки, не содержащие ядерные рецепторы прогестерона [31; 32]. Во время научных опытов обнаружили мембранные рецепторы прогестерона, которые связывают прогестерон с высокой избирательностью [36-38]. На сегодняшний день науке известно пять форм мембранных рецепторов прогестерона – α , β , γ , δ , ϵ . Большое число трудов посвящено определению форм МРП α , экспрессирующихся, начиная от *Escherichia Coli* и заканчивая клеточными линиями человека, не встречающихся в классических ядерных рецепторах прогестерона [37; 39].

Подтипы рецепторов прогестерона в организме человека обнаружены в различных тканях. В матке, плаценте, яичках и яичниках были определены мембранные рецепторы прогестерона

(МРП), подтип МРП α в результате недавних научных исследований выявили в молочных железах, амнионе и хорионе. Подтип МРП γ обнаружен в кишечнике и почках, а МРП β – в нервной системе человека [31; 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая изученные данные современной отечественной и зарубежной литературы, можно подвести итог, что миома матки остается ведущей проблемой в современной гинекологии. Несмотря на существование различных теорий развития лейомиом, гормональная продолжает занимать главное место в развитии миоматозного узла, тем самым подтверждая прогестерон- и эстрогензависимость опухоли. Прогестероновая зависимость узла в настоящее время получила достаточно большое количество научных подтверждений. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят более глубоко понять процесс патогенеза и этиологии миоматозных узлов, что, несомненно, положительно повлияет на сохранение репродуктивного потенциала и качества жизни женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения российской Федерации «Миома матки», 2020. Доступно по: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology#pdfcontent_gin_2. Ссылка активна на 11.05.2023.
2. Логинова О. Н., Сонова М. М., Арсланян К. Н. Прогестерон и миома матки. Обзор литературы. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2018;20(1):92-98.
3. Свирепова К. А., Кузнецова М. В., Согоян Н. С., Зеленский Д. В., Лоломадзе Е. А., Михайловская Г. В., Мишина Н. Д., Донников А. Е., Трофимов Д. Ю. Наследственные факторы риска развития миомы матки: поиск маркерных однонуклеотидных полиморфизмов. Вестник РГМУ. 2020;1:29-35. doi: 10.24075/vrgmu.2020.011.
4. Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Gennaro Della Rossa M. N., Navarro Santana B., Rodríguez Verdejo-Arias M., Valer Cardenas E., Plaza Arranz J. Uterine Reconstruction Due to a Giant Myoma. A Case Report and Literature Review. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;6:64-72. doi: 10.4236/ojog.2016.61008.
6. Коренная В. В., Подзолкова Н. М., Пучков К. В. Органосохраняющие методы лечения мио-

мы матки: есть ли повод для дискуссии? Гинекология. 2015;17(1):78-82.

7. Баженова Л. Г., Шрамко С. В., Сабанцев М. А., Гуляева Л. Ф. Современный взгляд на патогенез пролиферативных заболеваний матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(6):31-40. doi: 10.17116/rosakush20181806131.

8. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M. V., Ali M., Elkafas H., Boyer T. G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/edrv/bnab039.

9. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol.* 2010;152(2):119-125. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.

10. Гриценко Я. В., Константинова О. Д., Черкасов С. В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012;3:1-23.

11. Аганезова Н. В., Аганезов С. С., Шило М. М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. Проблемы репродукции. 2022;28(4):97-105. doi: 10.17116/repro20222804197.

12. Aharoni A., Reiter A., Golan D., Paltiel Y., Sharf M. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(5):510-513. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb12807.x.

13. Moravek M. B., Bulun S. E. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(4):276-283. doi: 10.1097/GCO.000000000000185.

14. Ящук А. Г., Мусин И. И., Гумерова И. А. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(3):49-56. doi: 10.17116/rosakush20191903149.

15. Soloff M. S., Jeng Y. J., Izban M. G., Sinha M., Luxon B. A., Stamnes S. J., England S. K. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reprod Sci.* 2011;18(8):781-797. doi: 10.1177/1933719111398150.

16. Петросян М. А., Белинская Д. А., Таборская К. И., Шабанов П. Д. Метод молекулярного докинга в разработке новых аналогов прогестерона. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;17(4):65-74. doi: 10.17816/RCF17465-74.

17. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E. W., Randevara H. S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors:

potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol.* 2006;20(7):1519-1534. doi: 10.1210/me.2005-0243.

18. Tokumoto T., Hossain M. B., Wang J. Establishment of procedures for studying mPR-interacting agents and physiological roles of mPR. *Steroids.* 2016;111:79-83. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.015.

19. Иванова Г. П., Горобец Л. Н., Литвинов А. В., Буланов В. С., Василенко Л. М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(5):129-137. doi: 10.17116/jnevro201811851129.

20. Буянова С. Н., Юдина Н. В., Гукасян С. А., Мгелиашвили М. В. Современные аспекты роста миомы матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;12(4):42-48.

21. Довжикова И. В., Луценко М. Т. Современные представления о роли прогестерона (Обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;1(60):94-104. doi: 10.12737/20128.

22. Кантемирова З. Р., Торчинов А. М., Жигулина Т. А., Кадохова В. В., Алексеева Е. А., Девярых Е. А., Петухов В. А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения. Лечащий Врач. 2003;10. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530788>. Ссылка активна на 09.04.2023.

23. Borahay M. A., Asoglu M. R., Mas A., Adam S., Kilic G. S., Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci.* 2017;24(9):1235-1244. doi: 10.1177/1933719116678686.

24. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998;12(2):225-243.

25. Veronica M., Ali A., Venkateshwari A., Mamata D., Nallari P. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8067-8074. doi: 10.1007/s13277-015-4711.

26. Щукина Н. А., Шеина Е. Н., Барина И. В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(5):28-31.

27. Тайц А. Н., Рухляда Н. Н., Матухин В. И., Сомова А. Д., Дудова К. А. Современные представления о патогенезе миомы матки. Педиатр. 2019;10(1):91-99. doi: 10.17816/PED10191-99.

28. Гусейнов А. З., Истомин Д. А. Очаговые образования молочной железы: нозологические формы, диагностика и лечение. Руководство для

врачей. Тула: Изд-во «Тульский государственный университет»; 2011.

29. Абрамова С. В., Миронова И. Н., Курганова О. Ю., Богомолова Т. Ю., Каримова А. А. Клинико-эпидемиологические аспекты миомы матки (обзор литературы). Бюллетень науки и практики. 2018;4(4):69-74.

30. Довжикова И. В., Андриевская И. А., Петрова К. К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;70:104-112. doi: 10.12737/article_5c1278d242a333.68376622.

31. Сафарова С. М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(1):27-31. doi: 10.17816/JOWD66127-31.

32. Liu Z., Auboeuf D., Wong J., Chen J. D., Tsai S. Y., Tsai M. J., O'Malley B. W. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(12):7940-7944. doi: 10.1073/pnas.122225699.

33. Jackson T. A., Richer J. K., Bain D. L., Takimoto G. S., Tung L., Horwitz K. B. The partial agonist activity of antagonist-occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domain-binding coactivator L7/SPA and the corepressors N-CoR or SMRT. Mol Endocrinol. 1997;11(6):693-705. doi: 10.1210/mend.11.6.0004.

34. Jones P. L., Shi Y. B. N-CoR-HDAC corepressor complexes: roles in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. Curr Top Microbiol Immunol. 2003;274:237-268. doi: 10.1007/978-3-642-55747-7_9.

35. Демура Т. А., Ревазова З. В., Коган Е. А., Адамян Л. В. Молекулярные механизмы и морфологические проявления редукции лейомиомы под воздействием селективных модуляторов рецепторов прогестерона. Архив патологии. 2017;79(3):19-26. doi: 10.17116/patol201779319-26.

36. Dosiou C., Hamilton A. E., Pang Y., Overgaard M. T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L. C. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone. J Endocrinol. 2008;196(1):67-77. doi: 10.1677/JOE-07-0317.

37. Zhu Y., Bond J., Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progestin receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):2237-2242. doi: 10.1073/pnas.0436133100.

38. Швед Н. Ю., Малышева О. В., Осинювская Н. С., Молотков А. С., Цыпурдеева А. А., Ярмолинская М. И., Баранов В. С. Анализ экс-

прессии генов ароматазы CYP19A1, рецепторов прогестерона PGR и эстрогена ESR1 в биоптатах тканей эндометриоидных гетеротопий и эндометрия методом ОТ-ПЦР. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(2):79-86. doi: 10.17816/JOWD68279-86.

39. Xie M., Zhu X., Liu Z., Shrubsole M., Varma V., Mayer I. A., Dai Q., Chen Q., You S. Membrane progesterone receptor alpha as a potential prognostic biomarker for breast cancer survival: a retrospective study. PLoS One. 2012;7(4):e35198. doi: 10.1371/journal.pone.0035198.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya rossiiskoi Federatsii «Mioma matki», 2020. Dostupno po: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology#pdfcontent_gin_2. Ssylka aktivna na 11.05.2023. (In Russ.).

2. Loginova O. N., Sonova M. M., Arslanyan K. N. Progesterone and uterine fibroids. A review of the literature. The journal of scientific articles «Health and Education millennium» 2018;20(1):92-98. (In Russ.).

3. Svirepova K. A., Kuznetsova M. V., Sogoyan N. S., Zelensky D. V., Lolomadze E. A., Mikhailovskaya G. V., Mishina N. D., Donnikov A. E., Trofimov D. Yu. Hereditary risk factors for uterine leiomyoma: a search for marker SNPS. Bulletin of RSMU. 2020;1:29-35. (In Russ.). doi: 10.24075/vrgmu.2020.011.

4. Dobrokhotova Yu. E., Il'ina I. Yu. Sindrom postgisterektomii. Diagnostika i lechenie. Moskva: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).

5. Gennaro Della Rossa M. N., Navarro Santana B., Rodriguez Verdejo-Arias M., Valer Cardenas E., Plaza Arranz J. Uterine Reconstruction Due to a Giant Myoma. A Case Report and Literature Review. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;6:64-72. doi: 10.4236/ojog.2016.61008.

6. Korennaya V. V., Podlozkova N. M., Puchkov K. V. Methods of organ-preservation of uterine fibroids. Is there a cause for debate? Gynecology. 2015;17(1):78-82. (In Russ.).

7. Bazhenova L. G., Shramko S. V., Sabantsev M. A., Gulyaeva L. F. Modern view on the pathogenesis of proliferative diseases of the uterus. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2018;18(6):31-40. doi: 10.17116/rosakush20181806131. (In Russ.).

8. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M. V., Ali M., Elkafas H., Boyer T. G., Al-Hendy A. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/edrv/bnab039.

9. Duhan N., Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. Eur J Obstet Gynecol Reprod

Biol. 2010;152(2):119-125. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.

10. Gritsenko Ya. V., Konstantinova O. D., Cherkasov S. V. Myoma of the uterus in the modern world: current issues pathogenesis, diagnosis and treatment. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2012;3:1-23. (In Russ.).

11. Aganezova N. V., Aganezov S. S., Shilo M. M. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):97-105. doi: 10.17116/repro20222804197. (In Russ.).

12. Aharoni A., Reiter A., Golan D., Paltiely Y., Sharf M. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(5):510-513. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb12807.x.

13. Moravek M. B., Bulun S. E. Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(4):276-283. doi: 10.1097/GCO.0000000000000185.

14. Yashchuk A. G., Musin I. I., Gumerova I. A. Current aspects of the study of uterine myoma etiology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):49-56. doi: 10.17116/rosakush20191903149. (In Russ.).

15. Soloff M. S., Jeng Y. J., Izban M. G., Sinha M., Luxon B. A., Stamnes S. J., England S. K. Effects of progesterone treatment on expression of genes involved in uterine quiescence. *Reprod Sci*. 2011;18(8):781-797. doi: 10.1177/1933719111398150.

16. Petrosyan M. A., Belinskaia D. A., Taborskaia K. I., Shabanov P. D. Method of molecular docking in the design of new progesterone analogues. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):65-74. doi: 10.17816/RCF17465-74. (In Russ.).

17. Karteris E., Zervou S., Pang Y., Dong J., Hillhouse E. W., Randeve H. S., Thomas P. Progesterone signaling in human myometrium through two novel membrane G protein-coupled receptors: potential role in functional progesterone withdrawal at term. *Mol Endocrinol*. 2006;20(7):1519-1534. doi: 10.1210/me.2005-0243.

18. Tokumoto T., Hossain M. B., Wang J. Establishment of procedures for studying mPR-interacting agents and physiological roles of mPR. *Steroids*. 2016;111:79-83. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.015.

19. Ivanova G. P., Gorobets L. N., Litvinov A. V., Bulanov V. S., Vasilenko L. M. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(5):129-137. doi: 10.17116/jnevro201811851129. (In Russ.).

20. Buianova S. N., Iudina N. V., Gukasian S. A., Mgeliasvili M. V. Uterine myoma growth: Current aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(4):42-48. (In Russ.).

21. Dovzhikova I. V., Lutsenko M. Modern concepts of progesterone role (Review). *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2016;1(60):94-104. doi: 10.12737/20128. (In Russ.).

22. Kantemirova Z. R., Torchinov A. M., Zhigulina T. A., Kadokhova V. V., Alekseeva E. A., Devyatykh E. A., Petukhov V. A. Steroidnye gormony, mioma matki i narusheniya funktsii pecheni: patogenez i perspektivy lecheniya. *Lechaschi Vrach*. 2003;10. Dostupno po: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530788>. Ssylka aktivna na 09.04.2023. (In Russ.).

23. Borahay M. A., Asoglu M. R., Mas A., Adam S., Kilic G. S., Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci*. 2017;24(9):1235-1244. doi: 10.1177/1933719116678686.

24. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1998;12(2):225-243.

25. Veronica M., Ali A., Venkateshwari A., Mamata D., Nallari P. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas. *Tumour Biol*. 2016;37(6):8067-8074. doi: 10.1007/s13277-015-4711.

26. Shchukina N. A., Sheina E. N., Barinova I. V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):28-31. (In Russ.).

27. Taitis A. N., Ruhljada N. N., Matukhin V. I., Somova A. D., Dudova K. A. Contemporary concepts of uterine fibroids' pathogenesis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):91-99. doi: 10.17816/PED10191-99. (In Russ.).

28. Guseinov A. Z., Istomin D. A. Ochagovye obrazovaniya molochnoi zhelezy: nozologicheskie formy, diagnostika i lechenie. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Tula: Izd-vo «Tul'skii gosudarstvennyi universitet»; 2011. (In Russ.).

29. Abramova S., Mironova I., Kurganova O., Bogomolova T., Karimova A. Clinical-epidemiological aspects of uterine fibroid (literature review). *Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(4):69-74. (In Russ.).

30. Dovzhikova I., Andrievskaya I., Petrova K. Progesterone receptors: a reproductive role. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2018;70:104-112. doi: 10.12737/article_5c1278d242a333.68376622. (In Russ.).

31. Safarova S. M. Morphological characteristics of uterine fibroids among women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(1):27-31. doi: 10.17816/JOWD66127-31. (In Russ.).
32. Liu Z., Auboeuf D., Wong J., Chen J. D., Tsai S. Y., Tsai M. J., O'Malley B. W. Coactivator/corepressor ratios modulate PR-mediated transcription by the selective receptor modulator RU486. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(12):7940-7944. doi: 10.1073/pnas.122225699.
33. Jackson T. A., Richer J. K., Bain D. L., Takimoto G. S., Tung L., Horwitz K. B. The partial agonist activity of antagonist-occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domain-binding coactivator L7/SPA and the corepressors N-CoR or SMRT. *Mol Endocrinol*. 1997;11(6):693-705. doi: 10.1210/mend.11.6.0004.
34. Jones P. L., Shi Y. B. N-CoR-HDAC corepressor complexes: roles in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2003;274:237-268. doi: 10.1007/978-3-642-55747-7_9.
35. Demura T. A., Revazova Z. V., Kogan E. A., Adamyan L. V. The molecular mechanisms and morphological manifestations of leiomyoma reduction induced by selective progesterone receptor modulators. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(3):19-26. doi: 10.17116/patol201779319-26. (In Russ.).
36. Dosiou C., Hamilton A. E., Pang Y., Overgaard M. T., Tulac S., Dong J., Thomas P., Giudice L. C. Expression of membrane progesterone receptors on human T lymphocytes and Jurkat cells and activation of G-proteins by progesterone. *J Endocrinol*. 2008;196(1):67-77. doi: 10.1677/JOE-07-0317.
37. Zhu Y., Bond J., Thomas P. Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a fish membrane progesterin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(5):2237-2242. doi: 10.1073/pnas.0436133100.
38. Shved N. Yu., Malysheva O. V., Osinovskaya N. S., Molotkov A. S., Tsypurdeyeva A. A., Yarmoliskaya M. I., Baranov V. S. Aromatase CYP19A1, progesterone receptor PGR and estrogen receptor ESR1 gene expression in biopsy specimens of endometrioid heterotopia and endometrial tissue by reverse transcription PCR. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):79-86. doi: 10.17816/JOWD68279-86. (In Russ.).
39. Xie M., Zhu X., Liu Z., Shrubsole M., Varma V., Mayer I. A., Dai Q., Chen Q., You S. Membrane progesterone receptor alpha as a potential prognostic biomarker for breast cancer survival: a retrospective study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35198. doi: 10.1371/journal.pone.0035198.

АРТЕРИОЛОСКЛЕРОЗ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И АНГИОПРОТЕКЦИИ

Килесса В. В.¹, Жукова Н. В.¹, Шкадова М. Г.¹, Лутай Ю. А.¹, Филоненко Т. Г.², Костюкова Е. А.¹

¹Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), ²кафедра патологической анатомии с секционным курсом, 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: Жукова Наталья Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: natalizhukova3@rambler.ru

For correspondence: Zhukova Natalya Valerievna, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology, General Medical 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., <https://orcid.org/0000-0001-8437-2861>

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

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

Lutai Y. A., <https://orcid.org/0000-0003-1318-1069>

Philonenko T. G., <https://orcid.org/0000-0002-4674-7391>

Kostyukova E. A., <https://orcid.org/0000-0002-3311-2346>

РЕЗЮМЕ

Дегенеративные изменения в аорте и её крупных ветвях заключаются в атеросклерозе, тогда как дегенеративные изменения в артериолах состоят в артериолосклерозе, представляющем собой гиалиноз и липогиалиноз. Белок гиалин, находящийся под эндотелием, представляет собой плотную массу, образующуюся, в свою очередь, в результате проникновения белков плазмы крови сквозь эндотелиальную выстилку, таких как аполипопротеин Е (АпоЕ), α_2 -макроглобулин, фибриноген и иммуноглобулин G. Включение липидов в данные структуры, знаменует развитие липогиалиноза, что особенно выражено у больных с сахарным диабетом, а степень липогиалиноза соответствует степени отложения липидов на аорте и её крупных ветвях. Гиалиноз, равно как и липогиалиноз не способны к инволюции, а лишь только к прогрессии. Гиалиноз (липогиалиноз) наблюдаются, главным образом, в селезенке, головном мозге, почках, поджелудочной железе и он не встречается в сердце, легких, желудке. Экспериментальная база профилактики гиалиноза и липогиалиноза практически отсутствует. Ангиопротекция мелких ветвей и артериол заключается в устранении их спазма, нормализации артериального давления, обеспечения лимфодренажа, гиполипидемии.

Ключевые слова: гиалиноз, липогиалиноз, атеросклероз, артериолосклероз, эндотелий, ангиопротекция, аполипопротеин Е, фибриноген.

ARTERIOLOSCLEROSIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND ANGIOPROTECTION

Kilessa V. V., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Lutai Yu. A., Philonenko T. G., Kostyukova E. A.

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

SUMMARY

Degenerative changes in the aorta and its large branches are atherosclerosis, while degenerative changes in arterioles are arteriolosclerosis, which is hyalinosis and lipohyalinosis. Hyaline protein, located under the endothelium, is a dense mass formed as a result of the penetration of blood plasma proteins through the endothelial lining, such as apolipoprotein E (ApoE), α_2 -macroglobulin, fibrinogen and immunoglobulin G. The inclusion of lipids in these structures marks the development of lipohyalinosis, which is especially pronounced in patients with diabetes mellitus. The degree of lipohyalinosis corresponds to the degree of lipid deposition on the aorta and its large branches. Hyalinosis, as well as lipohyalinosis, is not capable of involution but only of progression. Hyalinosis (lipohyalinosis) is observed mainly in the spleen, brain, kidney and pancreas and does not occur in the heart, lungs or stomach. The experimental base for the prevention of hyalinosis and lipohyalinosis is practically absent. Angioprotection of small branches and arterioles consists of eliminating their spasm, normalizing blood pressure, providing lymphatic drainage and hypolipidemia.

Key words: hyalinosis, lipohyalinosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, endothelium, angioprotection, apolipoprotein E, fibrinogen.

Основные дегенеративные изменения аорты и её крупных ветвей, заключаются в атеросклерозе, который представлен липидными пятнами (полосками), фиброзными бляшками, атеронекро-

зом и атеротромбозом, атерокальцинатами. Тогда как в мелких артериях и артериолах собственно атеросклероз не развивается, но возникает патология – артериолосклероз, сущность которого

составляет гиалиноз и липогиалиноз. Но, если в отношении атеросклероза издавна существовали и существуют медикаментозные подходы к его коррекции, такие как фибраты, ингибиторы Ко-А-энзимредуктазы, дезагреганты, антикоагулянты, современные хирургические методы лечения – стентирование артерий, протезирование аорты и её ветвей, аортокоронарное шунтирование, то в отношении профилактики артериолосклероза нет ни теоретических ни практических рекомендаций.

Артериолосклероз – хроническое заболевание мелких артерий и артериол, выражающееся утолщением их стенок, вследствие накопления в последних белкового вещества – гиалина, липогиалина, ведущее к сужению и полной облитерации просвета сосудов. Артериолосклероз, равно как и атеросклероз, являются природно-видовыми явлениями. Артериолосклероз впервые был описан еще в 1852 году Джонсоном в мелких артериях почек, затем его более подробно описали Гелл и Сеттен в 1872 году под названием «гиалинофибриноидные изменения» [1]. Гиалиноз наблюдается в селезенке (уже в возрасте от 1 года, а в возрасте от 3х до 10 лет в 67% случаев на вскрытии), в мелких артериях и артериолах головного мозга наблюдается достаточно часто, и особенно быстро прогрессирует при артериальной гипертензии, предопределяя развитие хронической ишемии мозга.

Также артериолосклероз развивается в почках, поджелудочной железе, реже в артериолах печени, кишечника и брыжейки, еще реже и в слабой степени в коже, подкожной клетчатке, в мышцах, семенной железе, почти никогда не встречается в легких, сердце, желудке.

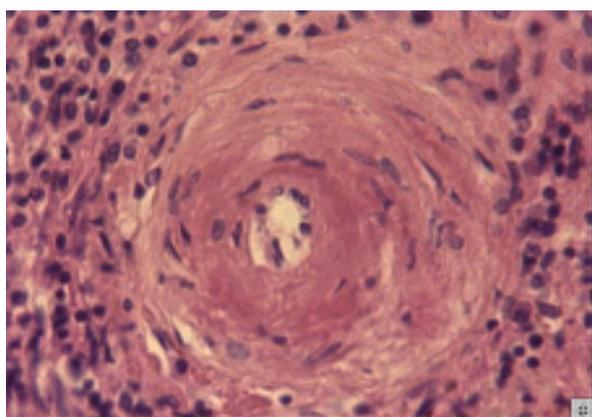


Рис. 1. Липогиалиноз стенки артериолы со значительным уменьшением её просвета. Окраска гематоксилинэозином. Об. 90х, ок. 7х (из архива Филоненко Т. Г.)

Степень липоидоза гиалиновых масс мелких артерий и артериол соответствует степени отложения липоидных масс в стенках крупных арте-

риол, что особенно резко выражено в пожилом и старческом возрасте и у больных сахарным диабетом. Таким образом, отложение гиалина является

Гиалиновое вещество накапливается между эндотелиальной выстилкой сосуда и внутренней эластической пластинкой. Гиалиновые массы занимают или всю окружность или только ее часть. Гиалиновое вещество резко окрашивается эозином в красный цвет и пикрофуксином ван Гизона – в желто-оранжевый цвет, но не дает окрашивания на фибрин. Патогенез образования гиалина включает инфильтрацию определенных белков плазмы, таких как аполиipoprotein E (АpoE), α_2 -макроглобулин, фибриноген и иммуноглобулин G в стенку мелких артерий и артериол [2]. В доступной нам литературе отсутствуют сведения о количественных соотношениях данных белков, однако следует полагать, что они могут быть идентичными содержанию их в крови. Так, ApoE является структурным компонентом липопротеидов очень низкой плотности, высокой плотности, хиломикрон. Уровень α_2 -макроглобулина составляет у людей старше 30 лет порядка 1,19 – 2,54 г/л., уровень фибриногена – 2-4 г/л, иммуноглобулина G – у людей старше 20 лет от 7 до 16 г/л [3]. Появлению данных белков предшествует некоторое разрежение сосудистой стенки, её отечность, возникающая за счет застоя тканевой лимфатической жидкости в стенке, в межтканевых щелях, а под слоем эндотелия появляется жидкая, полужидкая белковая масса, проникающая из крови и при смешивании с тканевой лимфой превращается в плотную массу, затем под действием ферментативных воздействий коагулирует в плотное гиалиновое вещество. Гиалин не претерпевает других изменений, кроме увеличения объема и липоидной инфильтрации (рис. 1, рис.2).

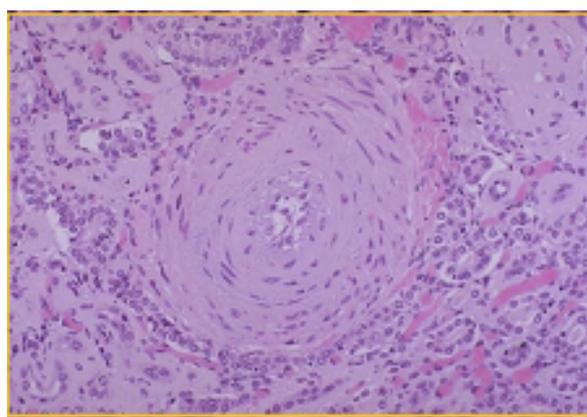


Рис.2. Липогиалиноз стенки артериолы. Симптом «луковичной шелухи», свидетельствующий о волнообразном течении заболевания (из архива Филоненко Т. Г.)

риол, что особенно резко выражено в пожилом и старческом возрасте и у больных сахарным диабетом. Таким образом, отложение гиалина является

результатом повышенной проницаемости эндотелия мелких артерий и артериол и нарушения лимфодренажной функции. Повышение проницаемости эндотелия мелких артерий и артериол обусловлено вазоспастическими реакциями, артериальной гипертензией, инфекционными заболеваниями с развитием васкулитов, аутоиммунными процессами, сахарном диабете, при котором липогиалиноз особенно выражен, что трактуется как диабетическая микроангиопатия [1; 4].

Причины нарушения лимфодренажа. Аорта, артерии, вплоть до артерий с внутренним диаметром 1 мм в своих средних и наружных слоях содержат *vasa lymphatica vasorum*. Артериолы имеют наружный диаметр от 100 до 50 микрон [5]. Тканевая лимфатическая жидкость первоначально накапливается в интерадвентициальных щелях, далее поступает в *vasa lymphatica vasorum*, откуда следует по периваскулярным лимфатическим сосудам, которые, в свою очередь следуют по ходу кровеносных сосудов [6]. Соответственно, артериолы и метартериолы характеризуются прогрессирующим уменьшением внутреннего диаметра. Эти сосуды имеют трехслойное строение – эндотелиальный слой, слой гладкомышечных клеток и наружный – адвентициальный слой, состоящий из элементов рыхлой соединительной ткани. Ни *vasa vasorum* ни *vasa lymphatica* в них не описаны. Трофика стенки артериол и метартериол осуществляется из просвета сосудов с дренажем в рыхлую соединительную ткань, с последующим стоком в лимфатические капилляры, имеющие внутренний диаметр 60–80 микрон. Лимфатические сосуды, это не просто система трубок, а представляют собой цепочки лимфангионов – камерных микронасосов, состоящих их мышечных манжеток и клапанных участков, эффективность же их работы повышается при снижении тонуса гладкомышечных клеток [5; 6]. Лимфатические периваскулярные сосуды проникают в периваскулярные лимфоидные фолликулы, представляемые в настоящее время как органы иммунной системы [6]. Далее лимфатический ток аккумулируется в лимфатические узлы, количество которых у человека составляет порядка 1000. Для иллюстрации объема лимфатических узлов в одном регионе тела можно привести следующий частный факт: в грудной полости различают париетальные и висцеральные лимфатические узлы, среди париетальных, различают предпозвоночные и межреберные, располагающиеся по задней стенке грудной клетки, окологрудинные, на передней стенке и верхние диафрагмальные. Висцеральные представлены предкардиальными и латеральными предкардиальными, передними средостенными в которые поступает лимфа, оттекающая от диафрагмы и сердца, перикарда и вилочковой же-

лезы, частично от легких, верхней поверхности печени. Задние средостенные (бронхолегочные) располагаются в воротах легких, через них осуществляется основной отток лимфы от легких; лимфатические узлы также располагаются вокруг бифуркации трахеи, а верхние и нижние трахеобронхиальные узлы располагаются вокруг пищевода. Существуют и легочные юкстапищеводные узлы. Функция лимфатических узлов сводится к лимфопоэзу – Т, В и плазматическим клеткам. Расстройство локального лимфадренажа наблюдается при воспалении (лимфадените), иммунных реакциях, метаболических нарушениях, инфильтрации узлов опухолевыми клетками, локальной пролиферации их при лейкозах или лимфомах [6; 7]. Нарушение лимфоциркуляции – это прежде всего общеклиническая проблема. Так, хроническая инфекция в лимфатических узлах ведет к лимфостазу [8; 9]. Но если в коронарных артериях гиалиноз и липогиалиноз практически не встречается, то атеросклероз коронарных артерий весьма распространен и существенно ускоряется при артериальной гипертензии, которая, как известно, имеет значимый нефрогенный и центральный генез. Застой лимфы в почках ведет к их отеку, лимфогистиоцитарной инфильтрации, склерозу их стромы и периваскулярному фиброзу [11; 12]. Лимфостаз в заднесредостенных лимфатических узлах грудной клетки лежит в основе развития бронхоэктазов [13]. Это подтверждено и при COVID-19 поражении легких, когда достаточно быстро формировались тракционные бронхоэктазы и сотовое легкое [14]. При пороках сердца, в нем развивается лимфогенный отек и склероз стромы [15]. В условиях эксперимента на крысах с гиперхолестеринемической диетой, атеросклероз развивался лишь при предварительной блокаде ретикулоэндотелиальной системы, а у обезьян – в условиях невроза, который, как известно, сопровождается вазоспастическими реакциями, артериальной гипертензией. [16]. Лимфатический ток обеспечивается пульсацией клеток лимфоидных органов и центральной гемодинамикой [17]. Так, повышение давления в левом предсердии увеличивает объемный ток лимфы из грудного лимфатического протока с увеличением общего белка в лимфе, а повышение давления в правом предсердии приводит к уменьшению объемного тока лимфы, но с увеличением общего белка в лимфе [18]. Реологические свойства лимфы соответствуют реологическим свойствам крови [19].

Анализ вышеприведенных данных позволяет утверждать, что лимфастаз, в том числе и регионарный, лежит в основе нарушения дренажной функции лимфатической системы, тем самым создаются условия для развития как атеросклероза, так и гиалиноза и липогиалиноза. Так, для

коррекции лимфогемокоагуляции у детей с хроническим гепатитом Стафурин С. Ф., Мошич А. П. [20] предложили использовать троксевазин, из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3 недель. Щербюк А. Н., Котова А. Т. [21] в лечении вторичного лимфостаза нижних конечностей, причиной которого является хроническая инфекция в лимфатических узлах, использовали местно нитроглицериновую мазь и бициллин-3, с кратностью введения 1 раз в 5 суток, курсом 5-8 инъекций. Топорова С. Г. [22] установила, что обзидан расширяет лимфатические сосуды. Левин Ю. М. [23; 24] считает, что лимфодренаж усиливается в условиях водной нагрузки – 0,9% раствора NaCl, 40% глюкозы, маннитола, раствора мочевины в сахарном сиропе, применения α -адреноблокаторов - эрготамина, ницерголина, а также гепарина, никотиновой кислоты. Полагаем, что при вирусной и бактериальной патологии с развитием лимфаденита, лимфостаза, важным будет применение водной нагрузки, в том числе и пероральной, в течение порядка 14 суток, так как антитела класса IgG образуются в данный временной промежуток. Данную рекомендацию в отношении водной нагрузки, по-видимому, можно использовать и при выполнении прививок.

Важным аспектом в ангиопротекции является максимально возможное устранение гемодинамических нагрузок на мелкие артерии и артериолы, в связи с чем следует прибегать к комбинации α - и β -адреноблокаторов (карведилол или другие комбинации), ингибиторам АПФ или сартанам (в том числе, валсартан/сакубитрил), антагонистам медленных кальциевых каналов, ингибиторов КоА-энзим редуктазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 programm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А. И. Частная патологическая анатомия. М.: Медгиз; 1947.
2. Гичка С.Г., Шульц Н.В., Николаенко С.И., Маркоччи Л, Сарипек Н.Э. Сужение просвета vasa vasorum при гиалинозе сосудов головного мозга у больных системной гипертензией с ишемическим инсультом. // Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(24), 9611. doi:10.1101/2020.10.16.342741
3. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва; 2006.
4. Бирюкова Е. В., Шинкин М. В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии. Клиническая офтальмология. 2018;19(2):91-96. doi: 1021689/2311-7729-2018-18-2-91-96
5. Горчаков В. Н., Поздняков О. В. Структурная организация микроциркуляторного русла: норма, патология, коррекция. Новосибирск: Наука;1989.
6. Зербино Д. Ф. О периваскулярных лимфатических сосудах. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1957;(5):35-39.
7. Лобов Г. И. Реологические свойства крупных лимфатических сосудов. Физиологический журнал СССР им.И.М.Сеченова. 1990;76(3):371-377.
8. Чернышенко Л. В., Чернокульский С. Т. Периваскулярные лимфоидные фолликулы как новые органы иммунной системы. Врачебное дело. 1986;(8):69-72.
9. Богадельников И. В. Фазел Хамид, Кубышкин А. В. Лимфоаденопатии при инфекционных заболеваниях. Донецк. Издательство Запорожский А.Ю.; 2013.
10. Щербюк А. Н., Котова А. Т. Лечение вторичных лимфостазов. Советская медицина. 1987;(10):92-94.
11. Бойкова Н. В. Об изменениях почек при лимфостазе. Клиническая медицина. 1961;(8):34-137.
12. Умбетов Т. Ж. Морфофункциональные преобразования в почках при нарушении лимфооттока. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989;(6):72-78.
13. Викалюк Ю. Ф. Роль расстройств лимфодинамики в патогенезе развития бронхоэктазов. Морфология. 1975;2:89-93.
14. Килесса В. В., Гришин М. Н., Черноротов В. А., Жукова Н. В., Шкадова М. Г., Гришин М. М., Корчагина Е. О. Постковидный легочной фиброз и хроническая обструктивная болезнь легких. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(3):64 -68. doi:10.29039/2070-8092-2021-24-3-64-68
15. Даниленко М. В., Зербина Д. Д., Олефир В. П. Ультроструктура лимфатических капилляров при митральном стенозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1974;(6):104-107.
16. Ильинский И. М. Патология лимфатической системы при атеросклерозе. Патология кардио-васкулярной системы». Рига; 1974:112-138.
17. Суслов А. П. Рябых Т. П. Пульсация лимфоидных органов. Бюллетень экспертной биологии и медицины. 1981;(7):85-87.

18. Мусатова Л. П., Костнова М. И. Васильева Е. Н. Центральный лимфоток и белковый состав лимфы при повышении давления в предсердиях. *Фиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова*. 1982; Том LXVIII/C/(10):1404-1409.
19. Ярошенко И. Ф. Коагулирующая активность лимфы из грудного лимфатического протока и других лимфатических коллекторов. *Гематология и трансфузиология*. 1985;(9):27-29.
20. Стафурин С. Ф., Мощич А. П. особенности лимфогемодикуляции и ее коррекция троксевазином у детей с хроническим активным гепатитом (клинико-экспериментальное исследование). *Охрана здоровья, детей и подростков*. Киев: Здоровье; 1989:61-63.
21. Щербюк А. Н., Котова А. Т. Лечение вторичных лимфостазов. *Советская медицина*. 1987;(10):92-94.
22. Топорова С. Г. Влияние обзидана на лимфоток и лимфатические микрососуды// *Кардиология*. 1989;29:80-83.
23. Левин Ю. М. Основы лечебной лимфологии. М.: Медицины; 1988.
24. Левин Ю. М., Сорочатный А. Е. Стимуляция лимфообразования и лимфотока. *Патологическая физиология и экспертная терапия*. 1979;4:28-31.

REFERENCES

1. Abrikosov A. I. *Private pathological anatomy*. M.: Medgiz; 1947. (In Russ.).
2. Gichka S. G., Shults N. V., Nikolaenko S. I., Markocchi L., Sariipek N..E. A. Narrowing of the lumen of the vasa vasorum in hyalinosis of cerebral vessels in patients with systemic hypertension with ischemic stroke // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(24), 9611 doi:10.1101/2020.10.16.342741. (In Russ.).
3. Nazarenko G. I., Kishkun A. A. *Clinical evaluation of the results of laboratory studies*. Moscow; 2006. (In Russ.).
4. Biryukova E. V., Shinkin M. V. *Diabetic microangiopathies: mechanisms of development, approaches to therapy*. *Clinical ophthalmology*. 2018;19(2):91-96. doi: 1021689/2311-7729-2018-18-2-91-96. (In Russ.).
5. Gorchakov V. N., Pozdnyakov O. V. *Structural organization of the microvasculature: norm, pathology, correction*. Novosibirsk: Science; 1989. (In Russ.).
6. Zerbino D. F. *About perivascular lymphatic vessels*. *Archive of anatomy, histology and embryology*. 1957;(5):35-39. (In Russ.).
7. Lobov G. I. *Rheological properties of large lymphatic vessels*. *Physiological Journal of the USSR named after I. M. Sechenov*. 1990;76(3):371-377. (In Russ.).
8. Chernyshenko L. V., Chernokulsky S. T. *Perivascular lymphoid follicles as new organs of the immune system*. *Medical business*. 1986;(8):69-72. (In Russ.).
9. Bogadelnikov I. V. Fazel Hamid, Kubyshkin A. V. *Lymphadenopathy in infectious diseases*. Donetsk: Publishing house Zaslavsky A. Yu.; 2013. (In Russ.).
10. Shcherbyuk A. N., Kotova A. T. *Treatment of secondary lymphostasis*. *Soviet medicine*. 1987;(10):92-94. (In Russ.).
11. Boikova N. V. *On changes in the kidneys during lymphostasis*. *Clinical medical*. 1961;(8):34-137. (In Russ.).
12. Umbetov T. Zh. *Morphological and functional transformations in the kidneys in violation of lymphatic outflow*. *Archive of Anatomy, Histology and Embryology*. 1989;(6):72-78. (In Russ.).
13. Vikalyuk Yu. F. *The role of lymphodynamic disorders in the pathogenesis of bronchiectasis*. *Morphology*. 1975;2:89-93. (In Russ.).
14. Kilessa V. V., Grishin M. N., Chernorotov V. A., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Grishin M. M., Korchagina E. O. *Postcovid pulmonary fibrosis and chronic obstructive disease lung*. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2021;24(3):64 -68. doi: 10.29039/2070-8092-2021-24-3-64-68. (In Russ.).
15. Danilenko M. V., Zerbina D. D., Olefir V. P. *Ultrastructure of lymphatic capillaries in mitral stenosis*. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 1974;(6):104-107. (In Russ.).
16. Ilyinsky I. M. *Pathology of the lymphatic system in atherosclerosis*. *Pathology of the cardiovascular system*. Riga; 1974:112-138. (In Russ.).
17. Suslov A. P. Ryabykh T. P. *Pulsation of lymphoid organs*. *Bulletin of expert biology and medicine*. 1981;(7):85-87. (In Russ.).
18. Musatova L. P., Kostnova M. I. Vasilyeva E. N. *Central lymph flow and protein composition of the lymph with an increase in atrial pressure*. *Physiological Journal of the USSR named after I.M. Sechenov*. 1982;Volume LXVIII/C (10):1404-1409. (In Russ.).
19. Yaroshenko I. F. *Coagulating activity of lymph from the thoracic lymphatic duct and other lymphatic collectors*. *Hematology and transfusiology*. 1985;(9):27-29. (In Russ.).
20. Stafurin S. F., Moshchich A. P. *features of lymphohemodilation and its correction with troxevasin in children with chronic active hepatitis (clinical and experimental study)*. *Health protection, children and adolescents*. Kyiv:Health; 1989:61-63. (In Russ.).
21. Shcherbyuk A. N., Kotova A. T. *Treatment of secondary lymphostasis*. *Soviet medicine*. 1987;(10):92-94. (In Russ.).
22. Toporova S. G. *The influence of obzidan on the lymphatic flow and lymphatic microvessels*. *Kurdiology*. 1989;29:80-83. (In Russ.).
23. Levin Yu. M. *Fundamentals of therapeutic lymphology*. M.: Medicine; 1988. (In Russ.).
24. Levin Yu. M., Sorokatny A. E. *Stimulation of lymph formation and lymph flow*. *Pathological physiology and expert therapy*. 1979;4:28-31. (In Russ.).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Притуло Л. Ф., Акмоллаев Д. С.

Кафедра детской хирургии с курсом урологии, 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: Притуло Леонид Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом урологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», e-mail: 55550256@mail.ru

For correspondence: Leonid F. Pritulo, Dr. Sci. Med., professor of the department of pediatric surgery with the course of urology of Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: 55550256@mail.ru

Information about authors:

Pritulo L. F., <https://orcid.org/0000-0002-2037-0581>

Akmollaev S. D., <http://orcid.org/0000-0002-8581-8295>

РЕЗЮМЕ

Проблема сепсиса у детей остается актуальной, что обусловлено значительной распространенностью и высокой летальностью этой группы пациентов, несмотря на достижения фундаментальной и клинической медицины. Представлен обзор зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в базах данных Scopus, Web of Science, CyberLeninka за 2016-2022 гг. и посвященных изучению проблемы диагностики сепсиса у детей на ранней стадии. Своевременная и объективная диагностика играет решающую роль в улучшении результатов лечения этой когорты больных. В статье приведены последние данные о диагностике сепсиса, основанной на системе скрининга, лабораторно-инструментальных данных и внедрении новых биомаркеров, с учетом сформированных представлений о патофизиологии сепсиса и обширного банка данных по экспрессии генома. Особое внимание уделено инновационной модели биомаркеров риска детского сепсиса – PERSEVERE; метод имеет высокий потенциал для применения за счет комбинации индикаторов, позволяющих с высокой достоверностью прогнозировать группы высокого риска по развитию сепсиса для его раннего выявления.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, диагностика, детская хирургия, педиатрия, скрининг, биомаркеры, факторы риска

MODERN UNDERSTANDING OF THE DIAGNOSIS OF SEPSIS IN CHILDREN

Pritulo L. F., Akmollaev S. D.

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

SUMMARY

The issue of sepsis in children remains relevant due to its significant prevalence and high mortality rate, despite advancements in fundamental and clinical medicine. A review of the history of history and domestic research of the Scopus, Web of Science, CyberLeninka databases for 2016-2022 was conducted, focusing on the early diagnosis of sepsis in children. Timely and objective diagnosis plays a crucial role in improving treatment outcomes for this group of patients. This literature review presents the latest data on sepsis diagnosis based on a screening system, laboratory and instrumental data, and the introduction of new biomarkers using accumulated knowledge about the pathophysiology of sepsis and an extensive database on genome expression. Special attention is paid to the innovative PERSEVERE biomarker model for assessing the risk of childhood sepsis. This method has high potential for use due to its combination of indicators that allow for reliable stratification of high-risk groups for the development of sepsis and its early detection.

Key words: sepsis, septic shock, diagnosis, pediatric surgery, pediatrics, screening, biomarkers, risk factors

С современной этиопатогенетической концепции сепсис – это жизнеугрожающая органная дисфункция в результате гиперэргического иммунного ответа макроорганизма на инфекцию [1]. Глобальное бремя сепсиса трудно определить, недавно опубликованный анализ заболеваемости и смертности от сепсиса в период с 1990 по 2017 гг., опубликованный в журнале Lancet, показал что в 2017 году во всем мире было зарегистрировано 48,9 миллиона случаев и 11 миллионов смертей, связанных с сепсисом, что составило почти 20% всех смертей в мире. Почти половина всех слу-

чаев сепсиса в мире произошла среди детей, при этом, по оценкам, 20 миллионов случаев заболеваемости и 2,9 миллиона случаев смерти во всем мире среди детей в возрасте до пяти лет [2]. Всего в Европе заболеваемость сепсисом у детей составила 48 случаев на 100 тыс. человек в год (22 случая из которых – тяжелый сепсис), что в целом составляет 1,2 млн случаев в год. Смертность детей при тяжелом сепсисе колебалась от 9 до 20 % [3]. Точным оценкам детского сепсиса препятствуют неточности диагностического кодирования, что приводит к значительному занижению отчетно-

сти; в то же время, повышение осведомленности о сепсисе может привести к выявлению на более ранних стадиях заболевания, что приведет к увеличению очевидных показателей выживаемости [4]. С этой целью был произведен анализ актуальной литературы на русском и английском языках посвященной проблеме диагностики сепсиса у детей на ранней стадии. Была анализирована информация по теме таких баз данных, как Scopus, Web of Science, CyberLeninka по следующим ключевым словам: сепсис у детей, септический шок, диагностика сепсиса, детская хирургия, за 2016-2022 гг.

Можно выделить следующие причины роста заболеваемости сепсисом: увеличение спектра инвазивных методов диагностики и лечения, применение иммуносупрессивной терапии, повышение антибиотикорезистентности микроорганизмов, отсутствие новых классов антибиотиков, увеличение числа пациентов с иммунодефицитными состояниями [5].

Этиологическими агентами сепсиса могут быть бактериальные, вирусные, грибковые и паразитарные патогены. Однако, безусловно, основными возбудителями сепсиса в детском возрасте являются бактерии [6]. Многоцентровое исследование, проводимое на территории США, продемонстрировало, что наиболее распространенными патогенами, поражавшими ранее здоровых детей, были *Staphylococcus aureus* (9,4%), различные виды стрептококков (7,9%) и *Escherichia coli* (7,1%), тогда как наиболее распространенными патогенами у детей с хроническими заболеваниями были *S. aureus* (11%), *Candida spp* (9,8%), и *Pseudomonas spp* (8,1%) [6]. В то же время, у более чем одной трети детей с сепсисом этиологический агент не был установлен, это связано с тем, что состояние было вызвано вирусной этиологией или из-за ограничений в обнаружении бактериальных патогенов. В Таблице 1 обобщены наиболее распространенные патогены по месту заражения [7; 8].

Таблица 1

Этиологическая принадлежность патогена в зависимости от локализации септического процесса у детей

Микроорганизм	Бактериемия (%)	иЦНС (%)	иУГТ (%)	иК/иМТ (%)	Остеомиелит (%)	Пневмония (%)
<i>S. aureus</i>	19	12	6	30	51	15
<i>S. pneumoniae</i>	2	9	1	0.2	1	4
Другие Гр+ микроорганизмы	28	25	9	11	16	6
<i>K. pneumoniae</i>	8	2	5	1	2	3
<i>E. coli</i>	11	2	23	2	3	5
<i>H. influenzae</i>	1	3	0.3	0.4	1	4
<i>Pseudomonas</i>	7	2	5	4	3	13
Другие Гр- микроорганизмы	13	9	6	3	2	10
<i>Candida</i>	9	9	5	7	5	7
<i>Aspergillus</i>	0.4	1	2	0.5	0	0.3
Не идентифицированы	-	21	6	37	15	31

Примечание: иЦНС – инфекция центральной нервной системы, иУГТ – инфекция урогенитального тракта, иК/иМТ – инфекция кожи и мягких тканей

Патофизиология сепсиса до конца не изучена, она включает в себя звенья взаимодействия между патогеном и иммунной системой макроорганизма. Физиологический иммунный ответ на локализованную инфекцию приводит к активации адаптивных механизмов макроорганизма, при помощи хемоаттрактантов и хемотаксиса в очаг мигрируют активированные нейтрофилы и моно-

циты, происходит высвобождение медиаторов воспаления, под действием которых реализуется локальная вазодилатация, что приводит к повышенной проницаемости эндотелия и активации системы коагуляции. При сепсисе эти процессы носят неконтролируемый, масштабированный характер, что приводит к диффузному разрушению эндотелия, повышению проницаемости сосудов,

их вазодилатации и тромбозу в микроциркуляторном русле органов мишеней, развивается полиорганный недостаток [9; 10].

Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы помимо того, что экспрессируют на своей поверхности патоген-ассоциированные молекулярные структуры (эндотоксин грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, липотейхоевая кислота, липопептиды, флагеллин, маннан и другие), индуцируют реализацию провоспалительных медиаторов, включая цитокины (включая фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), играющие ключевую роль в инициации сепсиса и шока [11].

Ранняя диагностика сепсиса ассоциируется со значительными преимуществами в отношении исхода заболевания в краткосрочной и отдаленной перспективе. Однако существует ряд ограничений для распознавания сепсиса, поскольку клиническая картина сепсиса может быть слабовыраженной и неспецифической, существуют также связанные с этим проблемы при определении того, какие дети, соответствующие критериям SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), могут подвергаться риску сепсиса. Критерии сепсиса, утвержденные на 2-м Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов в апреле 2021 г., представлены в таблице 2 [12].

Таблица 2

Критерии диагностики сепсиса у детей

	Общие изменения	Воспалительные изменения	Нарушения органных функций
Инфекция доказанная или подозреваемая	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка (температура тела $>38,5$ °C); • гипотермия (температура тела $<36,0$ °C); • время наполнения капилляров >3 с, систолическое АД ниже возрастной нормы на два квадратичных отклонения, ЧД выше возрастной нормы на два квадратичных отклонения. 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкоциты крови $>12,0 \cdot 10^9$/л или менее $4,0 \cdot 10^9$/л; • прокальцитонин в крови $\geq 0,5$ нг/мл; • С-реактивный белок >20 мг/л; • абсолютное количество нейтрофилов $>10\ 000$ 	<ul style="list-style-type: none"> • тяжесть полиорганной дисфункции определяется по шкале pSOFA* (не менее одного симптома из выделенных четырех групп симптомов).

Примечание*: Pediatrics Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) - последовательная оценка органный недостаточности в педиатрии

Современные подходы постановки диагноза сепсис не учитывают ряд особенностей, среди которых: возрастные изменения показателей жизнедеятельности (что приводит к невозможности распознать отклонения от нормы показателей жизнедеятельности), гипотония как позднее проявление сепсиса, относительно низкая распространенность сепсиса у детей в странах с высоким уровнем дохода и альтернативные объяснения отклонений от нормы показателей жизнедеятельности (лихорадка или плач, способствующие тахикардии или тахипноэ) [13, 14].

Таким образом, мы рассмотрим основанные на сортировке и лабораторно-инструментальных данных критерии, которые позволят оптимизировать и объективизировать диагностику сепсиса.

Распознавание сепсиса на основе сортировки Быстрое и систематическое выявление детей с сепсисом имеет первостепенное значение для начала своевременного адекватного медицинского вмешательства. В 2017 году Американский колледж интенсивной терапии по вопросам детского и неонатального септического шока подчеркнул важность инструментов скрининга для быстрого выявления пациентов с септическим шоком [15].

Клинические признаки лиц, подверженных риску детского сепсиса, в значительной степени основаны на наличии предполагаемой инфекции и аномальных результатах физического обследования, таких как нарушения перфузии, изменение психического статуса, гипотензия, температурные аномалии (лихорадка или гипотермия) и тахикар-

дия [16]. Скрининг должен основываться на этих легко идентифицируемых и доступных параметрах. Включение скрининга на сепсис в процесс сортировки пациентов позволяет выявлять большинство пациентов с данной патологией [17].

Процесс скрининга на сепсис у детей должен быть эффективным, начинаться при первом контакте с пациентом, включать повторную оценку основных витальных показателей на протяжении всего визита. Первый этап выполняется средним медицинским персоналом и включает в себя реагирование на электронное оповещение, определяемое наличием аномальных жизненно важных показателей и/или критических клинических параметров, учитывая состояние высокого риска. В случае положительного скрининга первого этапа проводится оценка состояния пациента врачом и/или консилиумом профильных специалистов, чтобы оценить состояние пациента и определить дальнейшую терапевтическую стратегию [15; 18].

Успешное внедрение и последующее администрирование процесса скрининга сепсиса у детей позволит улучшить качество оказываемой помощи пациентам по данному профилю.

Лабораторная диагностика

Исторически сложилось, что показатель ко

личества лейкоцитов ≥ 15 тыс. клеток/мкл использовался для выявления лихорадящих детей с высоким риском скрытой бактериемии [19]. Однако многочисленные исследования продемонстрировали, что количество лейкоцитов имеет плохие прогностические характеристики для диагностики бактериальных инфекций в разных возрастных группах и что ни одно пороговое значение не обладает достаточной чувствительностью или специфичностью для клинического применения [20; 21]. Аналогичным образом, при изолированном использовании абсолютное количество нейтрофилов >10 тыс. клеток/мкл имеет среднюю или высокую специфичность (78-88%), но низкую чувствительность ($<50\%$) для диагностики бактериальной инфекции [22]. В таблице 3 представлены два подхода – метод «Step-by-step» и диагностический алгоритм PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network) – для выявления младенцев с высоким риском бактериальной инфекции, которые нашли практическое применение врачами в области неотложной помощи у детей [20]. Стоит отметить, что ни один из алгоритмов не обладает достаточной специфичностью, поэтому возможности их использования ограничены.

Таблица 3

Метод «Step-by-step» и диагностический алгоритм PECARN для выявления младенцев с высоким риском бактериальной инфекции

Параметры	Метод «Step-by-step»	Диагностический алгоритм PECARN
Возраст	≤ 90 дней	≤ 60 дней
Анамнез	Данных за лихорадку нет	<ul style="list-style-type: none"> Срок беременности ≥ 36 недель Никаких антибиотиков в течение предыдущих 48 часов Инфекция кожи и/или мягких тканей - нет Хронических заболеваний - нет Состояние не критическое
Критерии	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 21 дней Симптомы болезни Лейкоцитурия ПКт - $\geq 0,5$ нг/мл СРБ - 20 мг/л Н/ф - $> 10\ 000$ /мм³ 	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурия ПКт - $\geq 0,5$ нг/мл Н/ф - $> 10\ 000$ /мм³
Низкий риск	Ничего из вышеперечисленного не выявлено	Ничего из вышеперечисленного не выявлено
Высокий риск	≥ 1 критерий	≥ 1 критерий
Характеристики тестов	Чувствительность – 97,8% Специфичность – 58,3%	Чувствительность – 98,2% Специфичность – 58,1%

Примечание: ПКт – прокальцитонин, СРБ – С-реактивный белок, Н/ф – нейтрофилы.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) часто используется, как индикатор сепсиса бактериального генеза у детей и взрослых пациентов. Показатель СРБ на уровне 20 мг/л обладает умеренной чувствительностью (88%) и специфичностью (60%), при этом более высокие уровни (например, >80 мг/л) имеют более высокую специфичность [23]. Другие исследования показали меньшую диагностическую ценность изолированного уровня СРБ [244 25].

Прокальцитонин (ПКт) обладает наиболее прогностически значимыми характеристиками для выявления детей с бактериальной инфекцией [26]. Среди лихорадочных младенцев в возрасте до 60 дней уровень ПКт $\geq 0,5$ нг/мл следует использовать в сочетании с другими клиническими и лабораторными параметрами для выявления сепсиса (таблица 3) [22]. Для детей старшего возраста с гипертермией уровень ПКт $\geq 0,5$ нг/мл имеет низкую чувствительность (55%) и умеренную специфичность (85%) [26]. Применение ПКт у взрослых с подозрением на сепсис продемонстрировало неоднозначные результаты [27]. Необходимы дополнительные данные и исследования о роли ПКт у детей с подозрением на сепсис.

Еще одним компонентом для определения септического шока является сывороточный лактат >2 ммоль/л (>18 мг/дл). Повышение уровня лактата как венозного, так и артериального связано с более высоким риском дисфункции органов и смертности у детей с инфекцией, в частности, если > 4 ммоль/л (> 36 мг/дл) [28]. Хотя нормальный уровень лактата не исключает диагноз сепсиса у детей, высокие уровни должны вызывать подозрение на сепсис и септический шок в соответствующем клиническом контексте.

Тем не менее, изолированно все эти лабораторные параметры имеют низкую положительную прогностическую ценность для прогнозирования сепсиса.

Новые биомаркеры сепсиса

Сложность диагностики сепсиса у детей делает маловероятным, что какой-либо отдельно взятый биомаркер будет обладать достаточной диагностической или прогностической способностью. Следовательно, наиболее успешные стратегии разработки биомаркеров сепсиса основаны на мультимаркерном подходе. Поскольку патофизиология сепсиса может влиять на системы многих органов, особый интерес был проявлен к механизмам, охватывающим системы органов, включая иммунную, сосудистую и биоэнергетическую дисфункцию.

Гектор Вэнг и соавторы в журнале «Интенсивная терапия» опубликовали модель биомаркеров риска детского сепсиса – PERSEVERE (Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model), где были иденти-

фицированы 5 показателей, среди которых: лиганд 3 хемокина С-С (CCL3), интерлейкин 8 (IL8), белок теплового шока 70 кДа 1В (HSPA1B), гранзим В (GZMB) и матриксная металлопептидаза 8 (MMP8) [29]. Эти маркеры в комплексе были связаны с 28-дневной смертностью. Модель была модифицирована до PERSEVERE II, когда добавили абсолютное количество тромбоцитов, а позже до PERSEVERE-XP с добавлением митохондриального белка p53, что позволило более точно предсказать 28-дневную смертность [30-32]. Чувствительность метода составила 93%, специфичность – 74%, положительная прогностическая ценность составила 32%, а отрицательная прогностическая ценность составила 99%.

Основным преимуществом PERSEVERE является подход к получению биомаркеров-кандидатов. Используя обширный банк данных по экспрессии генома, объективно были отобраны 12 из 117 бимаркеров, которые, возможно, связаны с исходом септического шока у детей, из которых только 5 показали достаточный уровень специфичности и чувствительности для дальнейшей экстраполяции на большие когорты пациентов [29].

Еще одной сильной стороной PERSEVERE является его способность к обобщению, т.к. исследовательскими базами служили 17 различных учреждений по всей территории США, а зачисление пациентов основывалось исключительно на специфических для детей критериях септического шока. Следовательно, исследуемые группы представляют весь спектр детского септического шока, включая пациентов с широким спектром коморбидных состояний, обычно встречающихся в клинической практике [30-33].

Таким образом, модель биомаркеров PERSEVERE для оценки риска детского сепсиса надежно идентифицирует детей с риском тяжелого течения сепсиса. PERSEVERE позволяет существенно улучшить процесс принятия клинических решений и служит качественным показателем, специфичным для диагностики септического шока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутренняя гетерогенность клинической картины септического шока остается серьезной проблемой. Ранняя диагностика сепсиса ассоциируется со значительными преимуществами в отношении исхода заболевания в краткосрочной и отдаленной перспективе, однако, современные подходы диагностики сепсиса не учитывают ряд особенностей, обладают низким уровнем чувствительности и специфичности. Поэтому существует высокий запрос на надежный алгоритм стратификации рисков при подозрении на сепсис,

который бы значительно облегчил дифференциально-диагностический поиск. Внедрение скрининга на сепсис позволило бы улучшить качество оказываемой помощи пациентам по данному профилю. Лабораторные показатели такие как СРБ, прокальцитонин, нейтрофилез и сывороточный лактат должны рассматриваться не индивидуально, а в комплексе. Современная диагностика сепсиса должна исходить из актуальных данных патофизиологии сепсиса. Модель биомаркеров риска детского сепсиса PERSEVERE имеет множество преимуществ и позволяет сделать постановку диагноза объективной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030 program.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекманов А. У., Миронов П. И. Сепсис в педиатрической практике - пора договариваться. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):131-137. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137.
2. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D., Kievlan D. R. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
3. Boedtha N., Schlapbach N., Driessen G. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22:143. doi: 10.1186/s13054-018-2052-7
4. Hsu H. E., Abanyie F., Agus M. S. D., Balamuth F., Brady P. W., Brill R. J., Carcillo J. A., Dantes R., Epstein L., Fiore A. E., Gerber J. S., Gokhale R. H., Joyner B. L. Jr., Kissoon N., Klompas M., Lee G. M., Macias C. G., Puopolo K. M., Sulton C. D., Weiss S. L., Rhee C. A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *Pediatrics*. 2019;144(6):17-90. doi: 10.1542/peds.2019-1790.
5. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
6. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;396:200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
7. Prout A. J., Talisa V. B., Carcillo J. A. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med*. 2020; 48:192-199.
8. Cruz A. T., Lane R. D., Balamuth F., Aronson P. L., Ashby D. W., Neuman M. I., Souganidis E. S., Alpern E. R., Schlapbach L. J. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(5):981-993. doi: 10.1002/emp2.12173.
9. Schlapbach L. J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312-314
10. Hotchkiss R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N Engl J Med*. 2018;348(2):138-150. doi: 10.1056/NEJMra021333
11. Kieser K. J., Kagan J. C. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(6):376-390. doi: 10.1038/nri.2017.25.
12. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Музуров А.Л., Дегтярева Е.А. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021;11(2):241-292. doi: 10.17816/psaic969
13. Evans I. V. R., Phillips G. S., Alpern E. R. Association between the New York Sepsis Care Mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320:358-367.
14. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C., Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235-2244.
15. Davis A. L., Carcillo J. A., Aneja R. K. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061-1093.
16. Brierley J., Carcillo J. A., Choong K. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2019;37(2):666-688.
17. Baraff L. J., Bass J. W., Fleisher G. R. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*. 2017;22(7):1198-1210.
18. Balamuth F., Alpern E. R., Grundmeier R. W. Comparison of two sepsis recognition methods in

a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2019;22(11):1298-1306.

19. Ramgopal S, Walker LW, Nowalk AJ, et al. Immature neutrophils in young febrile infants. *Arch Dis Child.* 2019;104(9):884-886.

20. Gomez B., Mintegi S., Bressan S. Validation of the «Step-by-Step» approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics.* 2016;138(2):43-81.

21. De, Sukanya, Gabrielle J. Williams, Andrew Hayen, Petra Macaskill, Mary McCaskill, David Isaacs, and Jonathan C. Craig. «Republished: value of white cell count in predicting serious bacterial infection in febrile children under 5 years of age.» *Postgraduate medical journal.* 2017; 91(1073):493-499.

22. Cruz A. T., Mahajan P., Bonsu B. K. Accuracy of complete blood cell counts to identify febrile infants 60 days or younger with invasive bacterial infections. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):172-927.

23. Andreola B., Bressan S., Callegaro S. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):672-677.

24. Jaye D. L., Waites K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;16(8):735-746.

25. Lamping F., Jack T., Rubsamen N. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children—a data-driven approach using machine-learning algorithms. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12887-018-1082-2

26. Trippella G., Galli L., De Martino M. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):1041-1057.

27. Andriolo B. N., Andriolo R. B., Salomao R. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2019(1) doi: 10.1002/14651858.cd010959.pub2

28. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-787.

29. Wong, H. R., Salisbury S., Xiao Q. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2021;16:174 doi: 10.1186/cc11652

30. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype. *Crit Care Med.* 2016;44(11):2010-2017

31. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. *PERSEVERE-XP. Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):494-501.

32. Wong H. R., Caldwell J. T., Cvijanovich N. Z. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci Transl Med.* 2019;11(518):90-100.

33. Cruz A. T., Lane R. D., Balamuth F., Aronson P. L., Ashby D. W., Neuman M. I., Souganidis E. S., Alpern E. R., Schlapbach L. J. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(5):981-993. doi: 10.1002/emp2.12173.

REFERENCES

1. Lekmanov A. U., Mironov P. I. Pediatric sepsis — time to reach agreement. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2020;65(3):131–137. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137.

2. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D., Kievlan D. R. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England).* 2020;395(10219):200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

3. Boeddha N., Schlapbach N., Driessen G. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care.* 2018;22:143. doi: 10.1186/s13054-018-2052-7

4. Hsu H. E., Abanyie F., Agus M. S. D., Balamuth F., Brady P. W., Brill R. J., Carcillo J. A., Dantes R., Epstein L., Fiore A. E., Gerber J. S., Gokhale R. H., Joyner B. L. Jr., Kisson N., Klompas M., Lee G. M., Macias C. G., Puopolo K. M., Sulton C. D., Weiss S. L., Rhee C. A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *Pediatrics.* 2019;144(6):17-90. doi: 10.1542/peds.2019-1790.

5. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810.

6. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;396:200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

7. Prout A. J., Talisa V. B., Carcillo J. A. Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in the United States: reconsidering empiric therapy. *Crit Care Med.* 2020; 48:192-199.
8. Cruz A. T., Lane R. D., Balamuth F., Aronson P. L., Ashby D. W., Neuman M. I., Souganidis E. S., Alpern E. R., Schlapbach L. J. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(5):981-993. doi: 10.1002/emp2.12173.
9. Schlapbach L. J., Kisoorn N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):312-314.
10. Hotchkiss R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N Engl J Med.* 2018;348(2):138–150. doi: 10.1056/NEJMra021333
11. Kieser K. J., Kagan J. C. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):376-390. doi: 10.1038/nri.2017.25.
12. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Музуров А.Л., Дегтярева Е.А. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021;11(2):241–292. doi: 10.17816/psaic969
13. Evans I. V. R., Phillips G. S., Alpern E. R. Association between the New York Sepsis Care Mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA.* 2018;320:358-367.
14. Seymour C. W., Gesten F., Prescott H. C., Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-2244.
15. Davis A. L., Carcillo J. A., Aneja R. K. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061-1093.
16. Brierley J., Carcillo J. A., Choong K. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2019;37(2):666-688.
17. Baraff L. J., Bass J. W., Fleisher G. R. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med.* 2017;22(7):1198-1210.
18. Balamuth F., Alpern E. R., Grundmeier R. W. Comparison of two sepsis recognition methods in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2019;22(11):1298-1306.
19. Ramgopal S, Walker LW, Nowalk AJ, et al. Immature neutrophils in young febrile infants. *Arch Dis Child.* 2019;104(9):884-886.
20. Gomez B., Mintegi S., Bressan S. Validation of the «Step-by-Step» approach in the management of young febrile infants. *Pediatrics.* 2016;138(2):43-81.
21. De, Sukanya, Gabrielle J. Williams, Andrew Hayen, Petra Macaskill, Mary McCaskill, David Isaacs, and Jonathan C. Craig. «Republished: value of white cell count in predicting serious bacterial infection in febrile children under 5 years of age.» *Postgraduate medical journal.* 2017; 91(1073):493-499.
22. Cruz A. T., Mahajan P., Bonsu B. K. Accuracy of complete blood cell counts to identify febrile infants 60 days or younger with invasive bacterial infections. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):172-927.
23. Andreola B., Bressan S., Callegaro S. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):672-677.
24. Jaye D. L., Waites K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;16(8):735-746.
25. Lamping F., Jack T., Rubsamen N. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children—a data-driven approach using machine-learning algorithms. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):112. doi: 10.1186/s12887-018-1082-2
26. Trippella G., Galli L., De Martino M. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):1041-1057.
27. Andriolo B. N., Andriolo R. B., Salomao R. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2019(1) doi: 10.1002/14651858.cd010959.pub2
28. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-787.
29. Wong, H. R., Salisbury S., Xiao Q. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care* 2021;16:174 doi: 10.1186/cc11652
30. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype. *Crit Care Med.* 2016;44(11):2010-2017

31. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):494-501.
32. Wong H. R., Caldwell J. T., Cvijanovich N. Z. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci Transl Med.* 2019;11(518):90-100.
33. Cruz A. T., Lane R. D., Balamuth F., Aronson P. L., Ashby D. W., Neuman M. I., Souganidis E. S., Alpern E. R., Schlapbach L. J. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(5):981-993. doi: 10.1002/emp2.12173.

РОЛЬ ТРОМБОТИЧЕСКОГО ЭНДОТЕЛИИТА В РЕАЛИЗАЦИИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Щукина Е. В.¹, Шестерина Ю. Б.¹, Майлян Д. Э.¹, Черкащенко С. О.¹, Пивнев Б. А.¹, Мельников А. Ю.², Подоляка Д. В.²

¹Кафедра внутренних болезней №1, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк, Россия

²Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецка, 283017, ул. Овнатаняна, 16, Донецк, Россия

Для корреспонденции: Черкащенко Светлана Олеговна, ассистент кафедры внутренних болезней №1 «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: cherkaschenko.svetlana@ua.ru

For correspondence: Svetlana O. Cherkashchenko, assistant, Department of internal diseases №1 of M. Gorky Donetsk National Medical University, e-mail: cherkaschenko.svetlana@ua.ru

Information about author:

Shchukina E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9022-6155>

Shesterina Yu. B., <http://orcid.org/0000-0001-8877-0066>

Maylyan D. E., <http://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

Cherkashchenko S. O., <https://orcid.org/0009-0004-8955-5949>

Pivnev B. A., <https://orcid.org/0009-0008-0864-8289>

Mel'nikov A. Yu., <https://orcid.org/0009-0007-1940-2244>

Podolyaka D. V., <https://orcid.org/0009-0000-2581-6696>

РЕЗЮМЕ

Развитие тромботического эндотелиита в остром периоде коронавирусной инфекции (COVID-19) приводит к усугублению течения инфекции за счет увеличения риска тромбоза и тромбоемболических осложнений. При этом гиперкоагуляция поддерживается высокой активностью иммунной системы, проявляющейся выраженным воспалительным ответом. Агрессивное воздействие цитокинов на эндотелиальные клетки способствует их повреждению, что за счет активации тканевого фактора запускает каскад тромбообразования. Повышение фактора фон Виллебранда, межрегионального проадреномедулина отражает эндотелиальную дисфункцию у больных COVID-19. Для поиска известных ассоциаций активности гемостаза с течением как острого периода, так и постковидного синдрома, нами проведен анализ данных литературы с использованием баз данных National Library of Medicine, e-library. Склонность к гиперкоагуляции пациентов в остром периоде подтверждается повышением уровней протромботических факторов, таких как фактор VIII, фибриноген, D-димер, указывающих на усиленное образование тромбина. Определение этих маркеров является значимым в прогнозировании тяжести и осложнений COVID-19. Состояние гиперкоагуляции сохраняется и в постковидном периоде у части пациентов. Ведущим звеном патогенеза остается эндотелиальная дисфункция, которая также сопровождается повышением уровней фактора фон Виллебранда, фактора VIII, и способствует усиленному образованию тромбина. Однако в постковидном периоде основная часть показателей коагулограммы у большинства пациентов возвращается к норме. Лишь в некоторых случаях, в том числе у лиц с развитием постковидного синдрома, отмечается повышение D-димера. Остается неясной прогностическая ценность этого маркера для определения неблагоприятных тромботических событий в постковидном периоде и необходимости в пролонгации антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, тромботический эндотелиит, D-димер, фибриноген, фактор Виллебранда.

THE ROLE OF THROMBOTIC ENDOTHELITIS IN THE RISK OF SEVERE CORONAVIRUS INFECTION AND POST-COVID SYNDROME DEVELOPMENT

Shchukina E. V.¹, Shesterina Yu. B.¹, Maylyan D. E.¹, Cherkashchenko S. O.¹, Pivnev B. A.¹, Mel'nikov A. Yu.², Podolyaka D. V.²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

²Donetsk central state hospital, Donetsk, Russia

SUMMARY

The development of thrombotic endotheliitis in the acute period of coronavirus infection (COVID-19) leads to aggravation of infection course, primarily due to increased risk of thrombosis and thromboembolic events. Hypercoagulation is maintained by severe inflammatory response. The aggressive cytokines effect on endothelial layer contributes to its damage and thrombin formation due to the tissue factor activation. An increase in von Willebrand factor and interregional proadrenomedullin expression reflects endothelial dysfunction in COVID-19 patients. We analyzed literature data using the National Library of Medicine and e-library databases to search for known associations of coagulation system activity and course of both acute period and postcovid syndrome.

The tendency to hypercoagulation in patients during COVID-19 acute period is confirmed by increased levels of prothrombotic factors, such as factor VIII, fibrinogen, D-dimer. The determination of these markers is significant in predicting COVID-19 severity and complications. Hypercoagulation may persist in the postcovid period. The leading link in procoagulation pathogenesis remains endothelial dysfunction, which also contributes to increased thrombin formation. The main part of the coagulogram indicators in most patients return to normal values in postcovid period. Only in some cases there is an increase in D-dimer. The prognostic value of this marker remains unclear for determining adverse thrombotic events in postcovid period and requirement for anticoagulants prolongation.

Key words: COVID-19, coronavirus disease, postcovid syndrome, thrombotic endotheliitis, D-dimer, fibrinogen, von Willebrand Factor.

Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus Disease 2019 – COVID-19), впервые стала регистрироваться в 2019 году в Ухане и быстро распространилась по всему миру, унеся более 6,5 миллионов жизней [1]. Риск смерти от всех причин при COVID-19 увеличился в 118 раз (ОР 118,0; 95% ДИ: 73,32-190,0; $p < 0,0001$), при этом первичная смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выросла почти в 9 раз (ОР 8,8; 95% ДИ: 2,5-3,5; $p = 0,001$) [2]. Весомый вклад в структуру заболеваемости и летальности ССЗ при COVID-19 внесли тромботические и/или тромбоэмболические события. Риск возникновения только венозных тромбоемболий (ВТЭ) был выше в 2,7 раза (ОР 2,7; 95% ДИ: 1,4-5,5; $p = 0,004$) среди инфицированных SARS-CoV-2, но негоспитализированных лиц, и выше в 27,6 раз у госпитализированных (ОР 27,6; 95% ДИ: 14,5-52,3; $p < 0,0001$) по сравнению с неинфицированными пациентами [2]. Также по некоторым данным [3] у пациентов с COVID-19 и тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) смертность была значительно выше, чем у пациентов без ТЭЛА, 21,9% против 10,7% соответственно (ОШ 2,21; 95% ДИ: 1,30–3,76; $p = 0,003$).

Однако по мере изучения стали появляться данные о пролонгации протромботического статуса спустя 12 недель и более после выздоровления от COVID-19. В постковидном периоде риски тромботических и/или тромбоэмболических событий остаются значительными. Так, риск возникновения ТЭЛА оказался выше почти в 3 раза (ОР 2,93; 95% ДИ: 2,73-3,15, $p < 0,05$), а риск тромбоза глубоких вен (ТГВ) – в 2 раза (ОР 2,09; 95% ДИ: 1,94-2,24; $p < 0,05$) [4].

Ведущим звеном в развитии коагулопатии с гиперкоагуляцией в остром и постковидном периодах является эндотелиальная дисфункция, которая возникает как в результате прямого воздействия коронавируса SARS-CoV-2, так и за счет опосредованных механизмов, а именно изменения сосудистого тонуса, окислительного стресса, цитокинового шторма, адгезии лейкоцитов, эндотелиально-мезенхимального перехода, митохондриальной дисфункции [5; 6]. Взаимодействия между маркерами воспаления и эндотелиальными

клетками (ЭК) могут привести к формированию иммунотромбоза [7].

Цель данного обзора – проанализировать данные о биомаркерах, связанных с активацией эндотелиальных клеток при COVID-19 и гиперкоагуляцией, а также установить их значимость как в оценке тяжести и прогноза острого периода, так и в формировании постковидного синдрома (ПКС).

В базах данных National Library of Medicine и e-library по ключевым словам (коронавирусная инфекция, постковидный синдром, тромботический эндотелиит, D-димер, фибриноген, фактор Виллебранда) был проведен поиск среди англо- и русскоязычных работ, опубликованных в период с 2020 года по 2023 год.

Роль тромботического эндотелиита и значимость биомаркеров гемостаза в остром периоде COVID-19

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 склонны к возникновению коагулопатий с гиперкоагуляцией, сопровождающихся повышением концентраций фибриногена, D-димера и увеличением активности фактора VIII, а также снижением уровней протеина S, протеина C и антитромбина. Это может привести к тромбозам крупных сосудов и таким состояниям, как ТЭЛА, ТГВ и артериальной тромбоемболии [8].

Несколько механизмов могут способствовать состоянию гиперкоагуляции во время COVID-19. Во-первых, прямые и косвенные патологические последствия COVID-19, такие как тяжелая гипоксия, седация, введение вазопрессоров и использование центральных венозных катетеров, могут предрасполагать к нарушениям гемостаза [9]. Гипоксия может приводить к тромбозу за счет увеличения вязкости крови. Риск тромбообразования также связан с индивидуальными факторами риска, такими как возраст, иммобилизация, ожирение, личный и семейный анамнез ВТЭ, онкологические заболевания, сепсис, дыхательная или сердечная недостаточность, беременность, инсульт, травма или недавнее хирургическое вмешательство [9]. Во-вторых, эндотелиальная дисфункция, повышение фактора фон Виллебранда (vWF), активация Toll-подобных рецепторов и активация пути тканевого фактора (ТФ) могут

вызывать провоспалительные и прокоагулянтные эффекты посредством активации системы комплемента и высвобождения цитокинов. Нарушение регуляции каскада свертывания крови и последующее образование фибриновых сгустков являются важными находками при коронавирусных инфекциях, в том числе MERS-CoV, SARS-CoV-1, связанных с тяжелыми респираторными заболеваниями [10].

Существует ряд исследований, которые подтверждают, что COVID-19 сопровождается гиперкоагуляцией из-за усиленного цитокинового ответа. Указывают [11], что цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), являются основными провоспалительными медиаторами, способными вызвать активацию системы свертывания крови. Основным механизмом, с помощью которого воспаление вызывает каскад свертывания крови, заключается в том, что ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α индуцируют экспрессию ТФ на моноцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках. При разрушении эндотелия ТФ вступает в прямой контакт с кровью в просвете сосудов и может активировать каскад свертывания, образуя комплекс ТФ-VIIa. Это приводит к последующей выработке тромбина, который впоследствии превращает фибриноген в фибрин.

Эндотелий сосудов является одной из основных мишеней для SARS-CoV-2. Прямая вирусная инфекция и выбросы воспалительных цитокинов являются вероятными механизмами повреждения эндотелия, вызванного SARS-CoV-2. ЭК в состоянии покоя не экспрессируют ТФ, но воспалительные цитокины могут стимулировать его выделение [12]. Таким образом, эндотелиопатия и активация тромбоцитов, усиление их агрегации являются важными признаками COVID-19 у госпитализированных пациентов. При этом повышение экспрессии vWF, который является установленным маркером активации эндотелия, отмечалось у пациентов с COVID-19, находящихся как в критическом состоянии, так и у нетяжелых [13].

Еще одним маркером эндотелиальной дисфункции выступил межрегиональный проадреномедуллин (MR-proADM). Так, согласно данным [14], MR-proADM снижает уровень ингибиторов агрегации тромбоцитов, ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза в пользу факторов свертывания, что позволило использовать его в качестве прогностического маркера тяжести и смертности от COVID-19. Уровень MR-proADM в группе выживших при COVID-19 составил $0,84 \pm 0,29$ нмоль/л по сравнению с $1,69 \pm 0,76$ нмоль/л для невыживших (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,92-0,64; $p < 0,001$).

Для оценки состояния системы гемостаза могут быть использованы общедоступные индикаторы, частично отражающие механизм коагуляционного каскада.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) отражает работу внутреннего пути каскада свертывающей системы крови человека. У пациентов с острой инфекцией COVID-19 АЧТВ часто остается в пределах нормы. Средняя продолжительность АЧТВ одинакова у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом и некритическом состоянии, без существенной корреляции с тяжестью заболевания или смертностью. Таким образом, АЧТВ не может считаться надежным показателем прогрессирования заболевания при COVID-19 [15].

Протромбиновое время (ПВ) отражает работу внешнего пути каскада свертывания крови. ПВ остается нормальным у большинства пациентов с острым COVID-19, и только у 5% пациентов выявляется его удлинение. Тем не менее, в среднем, ПВ на 1,9 с дольше в случаях с летальным исходом COVID-19 по сравнению с не смертельными случаями. Кроме того, примерно в 48% случаев со смертельным исходом развивается выраженное и прогрессирующее удлинение ПВ более чем на 6 с в течение заболевания, что может быть ассоциировано с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Таким образом, прогрессирующее удлинение ПВ считается неблагоприятным признаком и предиктором смертности [15].

Фибриноген в эпоху пандемии стал предметом исследования из-за тесной взаимосвязи между COVID-19 и коагулопатией.

Хан и др. [16] исследовали изменения в свертываемости крови пациентов, инфицированных COVID-19. Уровень фибриногена и продуктов его распада не только выше у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровым контролем ($5,02 \pm 1,53$ против $2,90 \pm 0,53$ г/л, $p < 0,001$), но и выше у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии по сравнению с пациентами с нетяжелым течением ($5,59 \pm 2,26$ против $5,10 \pm 1,16$ г/л, $p < 0,01$).

С другой стороны, сообщалось, что уровни фибриногена статистически незначимы между выжившими и не выжившими пациентами с COVID-19 в разных когортах ($5,16$ [3,74-5,69] против $4,51$ [3,65-5,09] г/л, $p = 0,149$) [17]. Однако прогрессирующее снижение уровня фибриногена у лиц с тяжелым течением инфекции тесно связано со смертностью: примерно в 29% случаев со смертельным исходом уровень фибриногена составляет менее 1 г/л [17]. Таким образом, можно интерпретировать это как признание того, что уровень фибриногена у госпитализированных пациентов будет выше нормы, однако он может не

иметь прогностического значения для смертности у пациентов с COVID-19.

Фибриноген следует оценивать вместе с уровнями D-димера, поскольку его постепенное снижение вместе с повышением уровня D-димера играют важную роль в диагностике коагулопатии.

D-димер представляет собой растворимый продукт распада фибрина, который образуется после активации коагуляции и фибринолиза.

Сообщалось, что его уровень в сыворотке крови повышается при усугублении тяжести COVID-19. В одном из исследований [18] уровни D-димера были повышены в группе больных с тяжелым течением по сравнению с группой нетяжелого течения ($2,9 \pm 3,1$ против $0,8 \pm 0,8$ мг; 95% ДИ: 0,49–0,71; $p < 0,001$). В исследовании Чжоу и др. [19] установлено, что при уровне D-димера > 1 мкг/мл у госпитализированных пациентов увеличивался риск внутрибольничной смертности (ОР 18,4; 95% ДИ: 2,6–128,6; $p = 0,0033$).

Было доказано, что D-димер выше у не выживших пациентов по сравнению с выжившими во всех ретроспективных исследованиях (ОР 2,93; 95% ДИ: 2,14–4,01; $p < 0,001$) [17].

В одной из работ [20] обнаружили, что количество лейкоцитов (ОР 1,9; 95% ДИ: 1,1–3,2; $p < 0,05$), более высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОР 2,0; 95% ДИ: 1,3–3,1; $p = 0,03$) и более высокий уровень D-димера (ОР 1,6; 95% ДИ: 1,2–2,1; $p < 0,05$) являются независимыми факторами риска, связанными с ВТЭ.

Таким образом, повышенный уровень D-димера продемонстрировал высокую прогностическую ценность и был связан с увеличением общего неблагоприятного исхода.

Роль тромботического эндотелиита и значимость биомаркеров гемостаза в постковидном периоде

Эндотелиопатия и протромботическое состояние сохраняются и в постковидном периоде, что продемонстрировано в ряде исследований. Например, Фогарти с соавторами [21] показал, что в течение 10 недель после острой инфекции SARS-CoV-2 сохраняется устойчивая активация ЭК. При этом данная персистирующая эндотелиопатия возникает независимо от продолжающегося воспалительного ответа и связана с повышенным образованием тромбина. Анализы образования тромбина выявили более короткое время запаздывания (95% ДИ: от -2,57 до -1,02 мин; $p < 0,0001$), повышенный эндогенный тромбиновый потенциал (95% ДИ: 15–416 нМ/мин, $p = 0,04$) и пик тромбина (95% ДИ: 39–93 нМ, $p < 0,0001$) у выздоравливающих пациентов с COVID-19. Биомаркеры эндотелиальных клеток, включая антиген vWF (vWF:Ag), пропептид vWF (vWFpp) и фактор VIII, также были значительно повышены у выздо-

равливающих пациентов с COVID-19. В среднем через 68 дней после заражения SARS-CoV2 отмечалось повышение vWF:Ag (95% ДИ: 0,09–0,57 МЕ/мл; $p = 0,004$), vWFpp (95% ДИ: 0,06–0,5 МЕ/мл; $p = 0,009$), фактора VIII (95% ДИ: 0,03–0,44 МЕ/мл; $p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [21].

Также активно изучается связь между состоянием гиперкоагуляции и сохранением симптомов в постковидном периоде спустя 12 недель и более, что получило название в литературе как ПКС. Например, в исследовании [22] продемонстрировали, что следствием коагулопатии в ПКС является образование фибринамилоидных микросгустков, которые устойчивы к фибринолизу и могут вызывать ишемически-реперфузионное повреждение. Авторы утверждают, что в основе патогенеза ПКС лежит тромботический эндотелиит, что может характеризоваться образованием аномальных фибринамилоидных микросгустков, гиперактивированных тромбоцитов и повышенных уровней протромботических воспалительных молекул, таких как vWF, тромбоцитарный фактор-4, сывороточный амилоид А, α -2 антиплазмин, E-селектин и молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 в крови у лиц с ПКС по сравнению с лицами без него. Каждая из отдельных молекул может вызывать значительную эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к тяжелому дисбалансу гемостаза и патологии эндотелия.

Примечательно, что в исследовании [23] выздоровевшие пациенты с COVID-19 спустя 4 месяца также показали более высокие биомаркеры гиперкоагуляции и эндотелиопатии. Отмечались значительно более высокие уровни D-димера ($p < 0,001$) и фактора VIII ($p = 0,004$) по сравнению со здоровыми лицами. Это коррелировало с тестами образования тромбина, где его образование показало более высокий эндогенный тромбиновый потенциал ($p = 0,002$). Также у пациентов с ПКС наблюдался повышенный эндотелиальный биомаркер- vWF:Ag ($p = 0,02$). Таким образом, в постковидном периоде сохраняется эндотелиальная дисфункция и увеличение содержания прокоагулянтов, что характеризует протромботическое состояние, а также может иметь связь с ПКС.

Тогда как при однофакторном анализе другого исследования [24] наблюдали повышение уровня D-димера преимущественно у пациентов в возрасте старше 50 лет ($p < 0,001$) и у пациентов с сопутствующими заболеваниями ($p < 0,001$), при этом повышенные уровни D-димера в плазме не были связаны с продолжающимися острофазовыми реакциями. Примечательно, что ПВ и АЧТВ вернулись к нормальному диапазону у гораздо большей части пациентов в постковидном пери-

оде. Более того, у выздоравливающих пациентов не было признаков гипофибриногенемии. Другие параметры гемостаза у выздоровевших пациентов с COVID-19, включая время свертывания тромбина, фактор V, протеин C, протеин S имели нормальные средние уровни без статистически значимых различий ($p > 0,05$) с контрольной группой здоровых лиц.

Таким образом, повышенные уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, в первую очередь vWF, сопровождают ПКС. Однако значимость D-димера в формировании ПКС и его течения остается спорной, тогда как остальные показатели коагулограммы при однофакторных анализах не продемонстрировали прогностическую ценность. Необходимо проведение многофакторных анализов маркеров гемостаза у лиц с ПКС для определения неблагоприятных тромботических событий в постковидном периоде и решения вопроса о необходимости пролонгации антикоагулянтной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основопологающим механизмом гиперкоагуляции является развитие тромботического эндотелиита. Гиперпродукция тромбина, а также повышение маркеров дисфункции эндотелия, таких как vWF и фактора VIII, характерны для пациентов с COVID-19 тяжелого и нетяжелого течения острой стадии, а также для постковидного синдрома. Среди всех показателей коагулограммы, наиболее прогностически значимым для острого периода оказались D-димер и фибриноген, тогда как в постковидном периоде эти маркеры не продемонстрировали свою ценность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Lazarus J. V., Romero D., Kopka C. J., Karim S. A., Abu-Raddad L. J., Almeida G., Baptista-Leite R., Barocas J. A., Barreto M. L., Bar-Yam Y., Bassat Q., Batista C., Bazilian M., Chiou S., del Rio C., Dore G. J., Gao G. F., Gostin L. O., Hellard M., Jimenez J. L., Kang G., Lee N., Matičić M., McKee M. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature*. 2020;611:332–345. doi:10.1038/s41586-022-05398-2
- Raisi-Estabragh Z., Cooper J., Salih A., Raman B., Lee A. M., Neubauer S., Harvey N. C., Petersen S. E. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart*. 2022;109(2):119-126. doi:10.1136/heartjnl-2022-321492.
- Fu Z., Bai G., Song B., Wang Y., Song H., Ma M., Zhu J., Zhang Z., Kang Q. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e29895. doi: 10.1097/MD.0000000000029895.
- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Xu S. W., Ilyas I., Weng J. P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;17:1–15. doi:10.1038/s41401-022-00998-0
- Игнатенко Г. А., Налетов С. В., Налетова Е. Н., Сердюк Е. Б., Алесинский М. М., Налётова О.С., Коровка И.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2022;31(2): 127-131.
- Jing H., Wu X., Xiang M., Liu L., Novakovic V. A., Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:992384. doi:10.3389/fimmu.2022.992384.
- Mehrabi F., Farshbafnadi M., Rezaei N. Post-discharge Thromboembolic Events in COVID-19 Patients: A Review on the Necessity for Prophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296221148477. doi:10.1177/10760296221148477.
- Kollias A., Kyriakoulis K. G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G. S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846-847. doi:10.1111/bjh.16727.
- Giannis D., Ziogas I. A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- Kumar R., Aktay-Cetin Ö., Craddock V., Morales-Cano D., Kosanovic D., Cogolludo A., Perez-Vizcaino F., Avdeev S., Kumar A., Ram A. K., Agarwal S., Chakraborty A., Savai R., de Jesus Perez V., Graham B. B., Butrous G., Dhillon N. K.. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: Multilayered cross-talks in the setting of coinfections and comorbidities. *PLoS Pathog*. 2023;19(1):e1011063. doi: 10.1371/journal.ppat.1011063.
- Martinelli N., Rigoni A. M., De Marchi S., Osti N., Donini M., Montagnana M., Castagna A., Pattini P., Udali S., De Franceschi L., Tinazzi E., Mazzi F., Moruzzi S., Argentino G., Delfino L., Sartori

- G., Azzini A. M., Tacconelli E., Van Dreden P., Lippi G., Girelli D., Olivieri O., Friso S., Pizzolo F. High Plasma Levels of Activated Factor VII-Antithrombin Complex Point to Increased Tissue Factor Expression in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Potential Link with COVID-19 Prothrombotic Diathesis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2792. doi: 10.3390/diagnostics12112792.
13. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L., Chang C-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A. J., Cruz C. S. D., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J. M., Tormey C., Rinder H. M., Chun H. J., Lee A. I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):575-582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
14. Fialek B., De Roquetaillade C., Pruc M., Navolokina A., Chirico F., Ladny J. R., Peacock F. W., Szarpak L. Systematic review with meta-analysis of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as a prognostic marker in Covid-19-hospitalized patients. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):379-387. doi:10.1080/07853890.2022.2162116.
15. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021;47:100761. doi:10.1016/j.blre.2020.100761.
16. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J., Liu X., Zhu C. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7): 1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
17. Tang N., Dengju L., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-847. doi:10.1111/jth.14768.
18. Chaudhary R., Garg J., Houghton D. E., Murad M. H., Kondur A., Chaudhary R., Wysokinski W. E., McBane R. D. 2nd. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(2):388-402. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009.
19. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
20. Middeldorp S., Coppens, van Haaps T. F., Foppen M., Vlaar A., Müller M., Bouman C., Beenen L., Kootte R. S., Heijmans J., Smits L. P., Bonta P. I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;№18(8):995-2002. doi:10.1111/jth.14888.
21. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P., Bacon C. L., Gaule R., Gillett A., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J. M., Conlon N., O'Donnell J. S. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1044-49. doi:10.1111/bjh.16749.
22. Turner S., Naidoo C. A., Usher T. J., Kruger A., Venter C., Laubscher G. J., Khan M. A., Kell D. B., Pretorius E. Increased levels of inflammatory molecules in blood of Long COVID patients point to thrombotic endotheliitis. *medRxiv*. 2022;10(13.22281055). doi:10.1101/2022.10.13.22281055.
23. Fan B. E., Wong S. W., Sum C. L. L., Lim G. H., Leung B. P., Tan C. W., Ramanathan K., Dalan R., Cheung C., Lim X. R., Sadasiv M. S., Lye D. C., Young B. E., Yap E. S., Chia Y. W.; COVID-19 Clotting and Bleeding Investigators. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *Am J Hematol*. 2022;97(7):915-923. doi: 10.1002/ajh.26575.
24. Townsend L., Fogarty H., Dyer A., Martin-Loeches I., Bannan C., Nadarajan P., Bergin C., O'Farrelly C., Conlon N., Bourke N. M., Ward S. E., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J. M., Ni Cheallaigh C., O'Donnell J. S. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):1064-1070. doi:10.1111/jth.15267.

REFERENCES

- Lazarus J. V., Romero D., Kopka C. J., Karim S. A., Abu-Raddad L. J., Almeida G., Baptista-Leite R., Barocas J. A., Barreto M. L., Bar-Yam Y., Bassat Q., Batista C., Bazilian M., Chiou S., del Rio C., Dore G. J., Gao G. F., Gostin L. O., Hellard M., Jimenez J. L., Kang G., Lee N., Matičić M., McKee M. A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature*. 2020;611:332-345. doi:10.1038/s41586-022-05398-2.
- Raisi-Estabragh Z., Cooper J., Salih A., Raman B., Lee A. M., Neubauer S., Harvey N. C., Petersen S. E. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart*. 2022;109(2):119-126. doi:10.1136/heartjnl-2022-321492.
- Fu Z., Bai G., Song B., Wang Y., Song H., Ma M., Zhu J., Zhang Z., Kang Q. Risk factors and mortality of pulmonary embolism in COVID-19 patients: Evidence based on fifty observational studies.

- Medicine (Baltimore). 2022 Nov 11;101(45):e29895. doi: 10.1097/MD.00000000000029895.
4. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
 5. Xu S. W., Ilyas I., Weng J. P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;17:1–15. doi: 10.1038/s41401-022-00998-0
 6. Ignatenko G. A., Nalotov S. V., Nalotova E. N., Serdiuk E. B., Alesinsky M. M., Nalotova O. S., Korovka I. A. Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension after Covid-19. *Arhiv klinicheskoj i eksperimental'noj mediciny.* 2022;31(2): 127-131. (In Russ).
 7. Jing H., Wu X., Xiang M., Liu L., Novakovic V. A., Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:992384. doi:10.3389/fimmu.2022.992384.
 8. Mehrabi F., Farshbafnadi M., Rezaei N. Post-discharge Thromboembolic Events in COVID-19 Patients: A Review on the Necessity for Prophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296221148477. doi:10.1177/10760296221148477.
 9. Kollias A., Kyriakoulis K. G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G. S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847. doi:10.1111/bjh.16727.
 10. Giannis D., Ziogas I. A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. doi:10.1016/j.jcv.2020.104362.
 11. Kumar R., Aktay-Cetin Ö., Craddock V., Morales-Cano D., Kosanovic D., Cogolludo A., Perez-Vizcaino F., Avdeev S., Kumar A., Ram A. K., Agarwal S., Chakraborty A., Savai R., de Jesus Perez V., Graham B. B., Butrous G., Dhillon N. K. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: Multilayered cross-talks in the setting of coinfections and comorbidities. *PLoS Pathog.* 2023;19(1):e1011063. doi: 10.1371/journal.ppat.1011063.
 12. Martinelli N., Rigoni A. M., De Marchi S., Osti N., Donini M., Montagnana M., Castagna A., Pattini P., Udali S., De Franceschi L., Tinazzi E., Mazzi F., Moruzzi S., Argentino G., Delfino L., Sartori G., Azzini A. M., Tacconelli E., Van Dreden P., Lippi G., Girelli D., Olivieri O., Friso S., Pizzolo F. High Plasma Levels of Activated Factor VII-Antithrombin Complex Point to Increased Tissue Factor Expression in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia: A Potential Link with COVID-19 Prothrombotic Diathesis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2792. doi:10.3390/diagnostics12112792.
 13. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L., Chang C-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R. D., Burns A. J., Cruz C. S. D., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J. M., Tormey C., Rinder H. M., Chun H. J., Lee A. I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology.* 2020;7(8):575-582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
 14. Fialek B., De Roquetaillade C., Pruc M., Navolokina A., Chirico F., Ladny J. R., Peacock F. W., Szarpak L. Systematic review with meta-analysis of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as a prognostic marker in Covid-19-hospitalized patients. *Ann Med.* 2022 Dec;55(1):379-387. doi:10.1080/07853890.2022.2162116.
 15. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021;47:100761. doi:10.1016/j.blre.2020.100761.
 16. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J., Liu X., Zhu C. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(7): 1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
 17. Tang N., Dengju L., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847. doi.org/10.1111/jth.14768.
 18. Chaudhary R., Garg J., Houghton D. E., Murad M. H., Kondur A., Chaudhary R., Wysokinski W. E., McBane RD 2nd. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):388-402. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009.
 19. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
 20. Middeldorp S., Coppens, van Haaps T. F., Foppen M., Vlaar A., Müller M., Bouman C., Beenen L., Kootte R. S., Heijmans J., Smits L. P., Bonta P. I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;№18(8):995-2002. doi:10.1111/jth.14888.

21. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P., Bacon C. L., Gaule R., Gillett A., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J. M., Conlon N., O'Donnell J. S. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-49. doi:10.1111/bjh.16749.
22. Turner S., Naidoo C. A., Usher T. J., Kruger A., Venter C., Laubscher G. J., Khan M. A., Kell D. B., Pretorius E. Increased levels of inflammatory molecules in blood of Long COVID patients point to thrombotic endotheliitis. *medRxiv.* 2022;10(13.22281055). doi:10.1101/2022.10.13.22281055.
23. Fan B. E., Wong S. W., Sum C. L. L., Lim G. H., Leung B. P., Tan C. W., Ramanathan K., Dalan R., Cheung C., Lim X. R., Sadasiv M. S., Lye D. C., Young B. E., Yap E. S., Chia Y. W.; COVID-19 Clotting and Bleeding Investigators. Hypercoagulability, endotheliopathy, and inflammation approximating 1 year after recovery: Assessing the long-term outcomes in COVID-19 patients. *Am J Hematol.* 2022;97(7):915-923. doi: 10.1002/ajh.26575.
24. Townsend L., Fogarty H., Dyer A., Martin-Loeches I., Bannan C., Nadarajan P., Bergin C., O'Farrelly C., Conlon N., Bourke N. M., Ward S. E., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J. M., Ni Cheallaigh C., O'Donnell J. S. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4):1064-70. doi:10.1111/jth.15267.