

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 26	№ 4	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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
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 ученой степени 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
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского
(протокол № 15 от 26.12.2023 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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

MEMORABLE DATES

ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ КУБЫШКИН (к 90-летию со дня рождения)	5
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Заяц К. С., Герашенко Э. Ф., Рымаренко Н. В., Агеева Е. С., Кумельский Е. Д. ТИМОМЕГАЛИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	7
Zayats K. S., Gerashchenko E. F., Rymarenko N. V., Ageeva E. S., Kumelsky E. D. THYMOMEGALY IN CHILDREN IN THE FIRST HALF OF LIFE AS A POSSIBLE PREDICTOR OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION	7
Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В., Ляшенко Е. Н., Черипко М. В. БЕЛКИ-РЕГУЛЯТОРЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МИОМЫ МАТКИ	15
Ivanov I. I., Gordienko Yu. V., Popova-Petrosyan E. V., Lyashenko E. N., Cheripko M. V. CELL CYCLE REGULATORY PROTEINS AS DIAGNOSTIC MARKERS OF UTERINE FIBROIDS	15
Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Сочилин А. В. ДИНАМИКА РЕСПИРАТОРНОГО И ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМОВ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ	21
Ignatenko G. A., Mukhin I. V., Sochilin A. V. DYNAMICS OF RESPIRATORY AND HYPERTENSIVE SYNDROMES DURING REHABILITATION MEASURES ON HYPERTENSIVE PATIENTS WITH COPD OF DUST ETIOLOGY	21
Калаева Е. А., Ларина А. В., Калаев В. Н., Мальцев А. Б., Суворова И. М., Кривошеева Е. В., Лущик А. Л., Землянухина О. А., Семёнова Е. Ф. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE У ЗАБОЛЕВШИХ COVID-19 И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ В Г. ВОРОНЕЖ	29
Kalaeva E. A., Larina A. V., Kalaev V. N., Maltsev A. B., Suvorova I. M., Krivosheeva E. V., Lushchik A. L., Zemlyanukhina O. A., Semyonova E. F. COMPARATIVE ANALYSIS OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE GENE IN PATIENTS WITH COVID-19 AND HEALTHY PEOPLE IN VORONEZH	29

Мухин И. В., Зубрицкий К. С., Миминошвили В. Р., Паламарчук Ю. С. ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ.....	34
Mukhin I. V., Zybritsky K. S., Miminoshvili V. R., Palamarchuk Yu. S. DYNAMICS OF SOME MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE LEFT HEART IN PATIENTS WITH VENTRICULAR RHYTHM DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS DURING METABOLITOTROPIC THERAPY.....	34
Фоломеева Л. И., Ильченко Ф. Н., Гривенко С. Г., Барановский Ю. Г., Семенов Ю. А., Кондратюк Э. Р., Комаров К. В. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АБДОМИНОПЛАСТИКИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	41
Folomeeva L. I., Ilchenko F. N., Grivenko S. G., Baranovskiy Y. G., Semenov Y. A., Kondratyuk E. R., Komarov K. V. INCREASING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ABDOMINOPLASTY IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL	41
Штыгашева О. В., Агеева Е. С., Первова Е. Н., Назар О. А. ОСОБЕННОСТИ КОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	49
Shtygasheva O. V., Ageeva E. S., Pervova E. N., Nazar O. A. THE FEATURES OF CONVENTIONAL RISK FACTORS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH COVID-19	49
ОБЗОРЫ	
REVIEWS	
Бутырский А. Г., Бутырская И. Б. СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН	57
Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B. MODERN PARADIGM OF CHRONIC WOUNDS TREATMENT	57
Вяльцева Ю. В., Рымаренко Н. В., Бобрышева А. В., Крюгер Е. А. СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	74
Vyaltseva Y. V., Rymarenko N. V., Bobrysheva A. V., Kryuger E. A. MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSTICS, THERAPY AND PREVENTION OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION	74
Килесса В. В., Жукова Н. В., Шкадова М. Г., Лутай Ю. А., Костюкова Е. А., Максимова Е. В. СЕНИЛЬНАЯ КОЛЛАГЕНОПАТИЯ.....	85
Kilessa V. V., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Lutai Yu. A., Kostyukova E. A., Maksimova E. V. SENI L COLLAGENOPATHY	85
Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Кулиева Э. Р., Довгань М. А. МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЭНДОМЕТРИОЗ	91
Porova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Kuliyeva E. R., Dovgan M. A. THE GUT MICROBIOTA AND ENDOMETRIOSIS	91



ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ КУБЫШКИН
(к 90-летию со дня рождения)

22 декабря 2023 года исполнилось бы 90 лет Владимиру Фёдоровичу Кубышкину - известному терапевту и кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки и техники Украины и Крыма, Академику Крымской академии наук, одному из самых выдающихся профессоров-терапевтов Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского (в настоящее время - Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»).

Родился В.Ф. Кубышкин в Средней Азии в Узбекистане в 1933 году в семье кадрового военного и учительницы. Семья в связи с изменением места службы отца постоянно меняла место жительства, но большую часть детства до 1944 г. Владимир Федорович провел в Узбекистане и на всю жизнь сохранил любовь к этому краю и его замечательному народу. С 1950 года вся жизнь Владимира Федоровича неразрывно связана с Крымом, когда семья переехала на постоянное место жительства в Симферополь, а с 1954 года и с Крымским медицинским институтом, куда он поступил на учебу и с отличием окончил в 1960 году.

Спустя несколько лет практической работы в глубинке, пытливым ум и желание наиболее эффективно помогать больным людям привели Владимира Федоровича в науку, и уже в 1966 году он защищает кандидатскую диссертацию на тему «Дифференциально-диагностическое значение изучения сократительной функции миокарда при ревмокардите (поликардиографическое и динамокардиографическое исследование)». Научная работа увлекла молодого и целеустремленного врача и итогом его дальнейших научных поисков

стала успешная защита в 1972 году докторской диссертации «Синдромные изменения фазовой структуры цикла и их клиническая оценка».

В 1976 году Владимир Фёдорович Кубышкин возглавил кафедру госпитальной терапии педиатрического факультета, которой заведовал до 1984 года. С 1984 по 2006 годы возглавлял кафедру внутренних болезней № 1 - ведущую терапевтическую кафедру Крымского медицинского университета.

Ключевым аспектом научных исследований профессора В.Ф. Кубышкина являлось изучение взаимозависимых сердечно-легочных процессов и формирования кардиореспираторной патологии. Он одним из первых в мире на системном уровне с точки зрения клинициста сформулировал представление о взаимосвязях при формировании патологии систем дыхания и кровообращения. В результате научных поисков дана характеристика системной артериальной пульмогенной гипертензии и обосновано понятие «кардиогенная пневмопатия». Обобщение полученных фактов нашло отражение в цикле монографий «Кардиогенные пневмопатии» и «Сердечно-сосудистые заболевания и синдромы при легочной патологии», «Системная артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких».

Профессором В.Ф. Кубышкиным опубликовано более 300 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных журналах, он является автором 8 монографий и 7 патентов, многочисленных методических рекомендаций и учебных пособий.

Интересно, что публикуясь в основном в 80-90 годы, Кубышкин В.Ф. является одним из небольшого количества профессоров медицинского института, которые имеют более 50 публикаций,

отраженных в международной базе *Scopus*, а цитирования научных публикаций, которых больше 1000, продолжают по настоящее время.

В.Ф. Кубышкин был членом редакционных советов ряда ведущих научных журналов, участником и региональным руководителем международных многоцентровых медицинских исследований.

Более 10 лет и до последних дней жизни профессор В.Ф. Кубышкин был председателем специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций. Будучи признанным врачом-практиком, видным ученым и педагогом, он дал путевку в жизнь тысячам врачей, воспитал целую плеяду известных ученых и клиницистов. Под руководством В.Ф. Кубышкина выполнено 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Владимир Фёдорович являлся выдающимся учёным, одним из основателей и хранителем традиций Крымской терапевтической школы.

С 1976 по 1985 гг. Владимир Федорович являлся главным пульмонологом Крымского областного здравоохранения, активно участвовал в организации пульмонологической службы Крыма. В дальнейшем более 20 лет курировал развитие кардиологической службы Крыма. Будучи заведующим основной терапевтической кафедры университета, расположенной на базе Крымского республиканского кардиодиспансера с момента его основания, определял стратегию его развития и оптимального оказания помощи больным кардиологического профиля. На фасаде Республиканского кардиодиспансера, в котором В.Ф. Кубышкин работал с 1984 по 2012 годы, установлена мемориальная доска.

«Если больному после разговора с врачом не стало легче, то это не врач» - именно это высказывание знаменитого В.М. Бехтерева было основой

профессиональной врачебной деятельности профессора В.Ф. Кубышкина. О таких людях говорят - «Врач от бога». Несмотря на развитие техногенной медицины, искусство врачевания оставалось частью натуры В.Ф. Кубышкина, и он всячески оберегал и старался прививать молодым врачам именно такой подход. Он спас жизни и сохранил здоровье тысячам пациентов, а его глубокие знания и эрудиция были опорой для коллег и учеников.

В свое время профессор В.Ф. Кубышкин избирался депутатом Крымского областного Совета и несколько лет возглавлял постоянную комиссию по здравоохранению и социальному обеспечению, курировал реализацию актуальной для Крыма Всесоюзной программы «Курорт». В течение многих лет являлся заместителем председателя Украинского общества терапевтов, членом правлений Ассоциации ревматологов и Общества кардиологов Украины, сопредседателем Общества терапевтов Крыма.

За свой труд В.Ф. Кубышкин неоднократно отмечался Почетными Грамотами разного уровня, награжден медалью им. Академика Н.Д. Стражеско, являлся Лауреатом Премии Автономной республики Крым им. П.А. Теппера и Лауреатом международного рейтинга «Золотая фортуна».

Во все времена в ВУЗе огромную роль играют настоящие ученые – профессора, которые своим отношением к работе и профессионализмом устанавливают стандарты, задают образцы профессионального общения, предъявляют высокие требования не только к окружающим, но и прежде всего к себе, сами стремятся соответствовать этим требованиям. Таким эталоном ученого в науке и образовании для нескольких поколений выпускников Крымского медицинского университета был и остается профессор В.Ф. Кубышкин.

*Коллективы кафедры внутренней медицины №1 и кафедры общей и клинической патофизиологии
Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»*

ТИМОМЕГАЛИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Заяц К. С., Геращенко Э. Ф., Рымаренко Н. В., Агеева Е. С., Кумельский Е. Д.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Заяц Ксения Сергеевна, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: barbariso4ka0@gmail.com

For correspondence: Ksenia Sergeevna Zayats, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: barbariso4ka0@gmail.com

Information about authors:

Zayats K. S., <https://orcid.org/0000-0001-8311-4203>

Gerashenko E. F., <https://orcid.org/0000-0002-2983-5437>

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

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

Kumelsky E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

РЕЗЮМЕ

В статье анализируется возможное влияние тимомегалии на течение новой коронавирусной инфекции (НКИ) у детей. Цель: определить взаимосвязь тимомегалии с клинико-лабораторными показателями у детей первого полугодия жизни с НКИ. Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование клинико-лабораторных и инструментальных данных 29 детей в возрасте от 25 дней до 4 месяцев, госпитализированных в ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая инфекционная больница» (РДКИБ), с диагнозом НКИ. Пациенты распределялись на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия тимомегалии. Результаты. Выявлено, что осложненное течение НКИ с развитием острого среднего отита и пневмонии, достоверно чаще отмечалось в группе пациентов без тимомегалии. Кроме того, у детей данной группы уровень лимфоцитов на момент поступления был в 1,5 раза ($p < 0,05$) ниже, чем при выписке, в то время как у детей с тимомегалией достоверной разницы между показателем при поступлении и при выписке не отмечалось. Уровень Д-димера у пациентов без тимомегалии был в 1,5 раза выше на этапе поступления (2505,07 нг/мл (Q1 – Q3 – 1788-3178), чем в группе детей с тимомегалией (1675,33 нг/мл (Q1-Q3-212-1750)). Обсуждение. Полученные данные позволяют предположить, что компенсаторные возможности лимфоидного ростка у детей с тимомегалией в острый период НКИ более выражены, чем у пациентов с возрастными размерами тимуса. Заключение. Представленный анализ данных позволяет предположить, что одним из факторов благоприятного течения НКИ у детей, по сравнению со взрослыми пациентами, является активно функционирующий тимус.

Ключевые слова: COVID-19, дети, тимомегалия, тимус.

THYMOMEGALY IN CHILDREN IN THE FIRST HALF OF LIFE AS A POSSIBLE PREDICTOR OF THE COURSE OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Zayats K. S., Gerashchenko E. F., Rymarenko N. V., Ageeva E. S., Kumelsky E. D.

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

SUMMARY

The article analyzes the possible impact of thymomegaly on the course of a new coronavirus infection (NCI) in children. Objective. To determine the relationship between thymomegaly and clinical and laboratory parameters in children in the first six months of life with NCI. Material and methods. A retrospective study of clinical, laboratory and instrumental data was conducted on 29 children aged 25 days to 4 months hospitalized at the Republican Children's Clinical Infectious Diseases Hospital (RBKIB) with a diagnosis of NCI. Patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of thymomegaly. Results. It was revealed that the complicated course of NCI with the development of acute otitis media and pneumonia was significantly more often observed in the group of patients without thymomegaly. In addition, in children of this group, the level of lymphocytes at the time of admission was 1.5 times ($t = 0.011$) lower than at discharge, while in children with thymomegaly there was no significant difference between the level at admission and at discharge. The D-dimer level in patients without thymomegaly was 1.5 times higher at admission (2505.07 ng/ml (Q1 – Q3 – 1788-3178)) than in the group of children with thymomegaly (1675.33 ng/ml (Q1-Q3-212-1750)). Discussion. The data obtained suggest that the compensatory capabilities of the lymphoid germ in children with thymomegaly in the acute period of NCI are more pronounced than in patients with age-related thymus sizes. Conclusion. The presented

data analysis suggests that one of the factors for the favorable course of NCI in children, compared to adult patients, is an actively functioning thymus.

Key words: COVID-19, children, thymomegaly, thymus.

Всемирная организация здравоохранения заявила о завершении пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) 5 мая 2023 года. На сегодняшний день НКИ – это сезонное острое респираторное заболевание. В то же время интерес исследователей к патогенетическим механизмам развития НКИ не иссякает. Известно, что уклонение вируса SARS-CoV-2 от врожденного иммунитета на начальных этапах инфекционного процесса позволяет эффективно избегать защитного воздействия иммунной системы, вызывая неадекватный или отложенный ответ. Этот процесс приводит к неограниченной репликации вируса и, в конечном счете, приводит к гиперактивной воспалительной реакции [1]. Отсроченная презентация приводит к широкому распространению инфекции и большему, опосредованному вирусом, повреждению клеток к моменту её идентификации иммунной системой. Последующий гиперактивный иммунный ответ, стимулированный большой вирусной нагрузкой, выступает следующим звеном патогенеза НКИ [2]. Предполагается, что редкость и отсутствие доступного разнообразия с точки зрения сродства к Т-клеточным рецепторам задерживает презентацию вирусных антигенов Т-клеткам, специфичным для SARS-CoV-2 [3,4].

В литературных обзорах выдвигаются гипотезы о том, что причинно-следственная связь, объясняющая нарастающую восприимчивость к НКИ с возрастом, частично связана с большей способностью детей поддерживать доступность редких Т-клеточных популяций тимического происхождения [5]. В основе взаимосвязи возраста и тяжести НКИ может лежать зависимость активности Т-регуляторных клеток. По мере взросления, количество данных Т-регуляторных клеток может уменьшаться, что связано с возрастной инволюцией тимуса и гипотетически, возможно, ослабляет иммунный ответ, повышая риск развития вирусных заболеваний, таких как COVID-19 у взрослых [6].

В отечественной научной литературе доминирует точка зрения о том, что тимомегалия – это иммунодефицитный синдром с преимущественным нарушением Т-клеточного звена, при котором отмечается снижение уровня функциональной активности Т-лимфоцитов, низкий уровень тимической сывороточной активности и функциональной активности В-клеточного звена иммунной системы [7].

В зарубежных исследованиях появление тимомегалии после индуцирующих воздействий,

таких как инфекции, химиотерапия, стероидная терапия, термические ожоги и другие, связывают с более быстрой регенерацией и восстановлением иммунной системы путем обновления тимопоэза и восстановления периферического пула Т-клеток [8]. Также отмечают, что гиперплазия тимуса может быть положительным фактором в процессе терапии, например, после курса химиотерапии при лимфомах и ассоциирована со снижением частоты рецидивов заболевания [9].

Çakmak V. и др., изучив взаимосвязь между результатами компьютерной томографии (КТ) и степенью инволюции тимуса у 87 взрослых пациентов, сделали вывод, что тяжесть течения НКИ значительно коррелирует со степенью инволюции тимуса [10].

Кроме того, в зарубежных публикациях описывается количественная оценка уровня Т-рецепторных эксцизионных колец (T-cell receptor excision circles - sjTREC), определяющая экспорт зрелых Т-клеток из тимуса для оценки прогноза НКИ. Регуляторные Т-клетки, благодаря своей супрессорной активности, способны ограничивать воспаление и контролировать иммунный гомеостаз во время вирусной инфекции. Так, показатели sjTREC значительно снижаются у критически больных пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с легким течением заболевания [11].

В целом, существующая теоретическая база дает основания предполагать, что вилочковая железа может играть важную роль в развитии иммунного ответа при НКИ. Однако, необходимы дополнительные исследования для понимания влияния тимуса на иммунный ответ в разных возрастных группах на фоне течения НКИ.

Цель: определить взаимосвязь тимомегалии с клинико-лабораторными показателями у детей первого полугодия жизни с НКИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование клинико-лабораторных и инструментальных данных 29 детей в возрасте от 25 дней до 4 месяцев, госпитализированных в РДКИБ г. Симферополя с диагнозом НКИ в августе - октябре 2022 года. Известно, что в этот период на территории РФ, в том числе в Республике Крым, фиксировалась вспышка омикрон-варианта SARS-CoV-2 (B.1.1.529) [12]. Протокол исследования (№8) одобрен Локальным этическим комитетом ФГА-ОУ ВО «Крымский федеральный университет

имени В. И. Вернадского» (г. Симферополь) от 06 сентября 2022 г.

В исследование были включены 29 доношенных детей, с диагнозом НКИ средней степени тяжести, из них 16 мальчиков и 13 девочек. Диагноз был верифицирован путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР. У всех обследованных детей физическое развитие среднее гармоничное, соответствовало 3-5 центильным интервалам по ВОЗ [13]. Уровень психомоторного развития соответствовал возрасту. На искусственном вскармливании находилось 3 детей, на грудном – 26 детей. У 15 госпитализированных пациентов в анамнезе имелся контакт с больными ОРВИ, а у 5 детей контакт с лицами, у которых SARS-CoV-2 был подтвержден лабораторно. Длительность госпитализации составила 7 ± 2 дней, с диапазоном от 6 до 8 койко-дней. У 5 детей отмечались проявления физиологической желтухи, у 11 – наличие сопутствующей патологии в виде анемии 1 и 2 степени [14].

Всем госпитализированным больным было проведено общеклиническое и биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки, по показаниям – ЭКГ и консультации узких специалистов. На основании данных рентгенологического обследования мы разделили детей на 2 группы: в первую группу вошли 16 детей, размеры тимуса которых соответствовали возрастной норме, во вторую группу – 13 пациентов с тимомегалией. Все случаи тимомегалии были впервые выявлены в условиях данной госпитализации.

Согласно методическим рекомендациям 2020 г., в качестве этиотропной терапии всем пациентам назначались препараты на основе интерферона альфа-2b. В связи с развитием бактериальных осложнений у 6 пациентов применялись антибактериальные препараты широкого спектра действия. Гепаринотерапия в течение 3-5 дней применялась у 5 пациентов при увеличении уровня Д-димера в 2,5 раза и выше в остром периоде НКИ. Кроме того, всем пациентам назначалась стандартная патогенетическая и симптоматическая терапия.

Все дети выписаны домой после госпитализации с выздоровлением [15].

Для проведения статистического анализа была использована программа StatTech v. 2.8.8 от ООО «Статтех» (Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае соответствия нормальному распределению, данные описывались средними значениями (M) и стандартными отклонениями (SD), а также границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Если данные не соответствовали нормаль-

ному распределению, то использовались медианы (Me) и нижние и верхние квартили (Q1-Q3). Парный t-критерий Стьюдента использовался для сравнения нормально распределенных количественных показателей для двух связанных выборок, в то время как критерий Уилкоксона использовался для данных, не соответствовавших нормальному распределению. В случае сравнения двух групп по количественному показателю, который имел нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Если дисперсии в двух группах были равными, то использовался t-критерий Стьюдента, а если дисперсии были неравными, то использовался t-критерий Уэлча. Для сравнения двух групп по количественному показателю, не соответствующему нормальному распределению, использовался U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми клиническими симптомами НКИ у детей первого полугодия жизни (табл.1) являлись лихорадка, заложенность носа и кашель, что согласуется с имеющимися литературными данными [16; 17]. При этом длительность лихорадки и частота встречаемости клинических симптомов в обеих группах достоверно не отличалась. В то же время осложнения, такие как острый средний отит и пневмония, достоверно чаще отмечались в группе пациентов без тимомегалии.

При анализе показателей периферической крови на момент поступления больных (рис.1.) выявлено снижение в 2 раза уровня лимфоцитов в группе детей без тимомегалии ($37,11 \pm 19,03\%$), и в 1,5 раза в группе пациентов с тимомегалией ($49,21 \pm 15,77\%$), по сравнению с контрольной группой ($71,77 \pm 11,23\%$). При этом, в группе пациентов без тимомегалии уровень лимфоцитов на момент поступления был в 1,5 раза ($p < 0,05$) ниже, чем при выписке, в то время как у детей с тимомегалией достоверной разницы между показателем при поступлении и при выписке не отмечалось. Так, наиболее критичный уровень лимфопении наблюдался у ребенка 3 месяцев жизни с размерами тимуса, соответствующими возрастной норме на 5 день заболевания и составлял всего 9%, при этом НКИ протекала у него с развитием правосторонней внегоспитальной пневмонии и гастроэнтероколитом.

При выписке из стационара в обеих группах пациентов уровень лимфоцитов нормализовался.

Таблица 1. Клинические признаки НКИ у детей первой и второй групп
Table 1. Clinical signs of NCI in children of the first and second groups

ПРИЗНАКИ	ГРУППА 1 (без тимомегалии), n = 16		ГРУППА 2 (с тимомегалией), n=13		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Длительность лихорадки	Me- 2, n – 15, Q ₁ – Q ₃ -2 – 2		Me -1, n – 13, Q ₁ – Q ₃ -1 – 2		U =0,058
Клинические признаки	Абс.	%	Абс.	%	P =
Пиретическая температура	–	–	1	7,7	0,448
Фебрильная температура	13	81,2	8	61,5	0,406
Субфебрильная температура	2	12,5	4	30,8	0,364
Нормотермия	1	6,2	–	–	1,000
Заложенность носа	8	50,0	10	76,9	0,249
Кашель	8	50,0	8	61,5	0,711
Конъюнктивит	1	6,2	–	–	1,000
Диарея	2	12,4	–	–	0,488
Осложнения: острый средний отит, пневмония	6	37,5	–	–	0,020*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

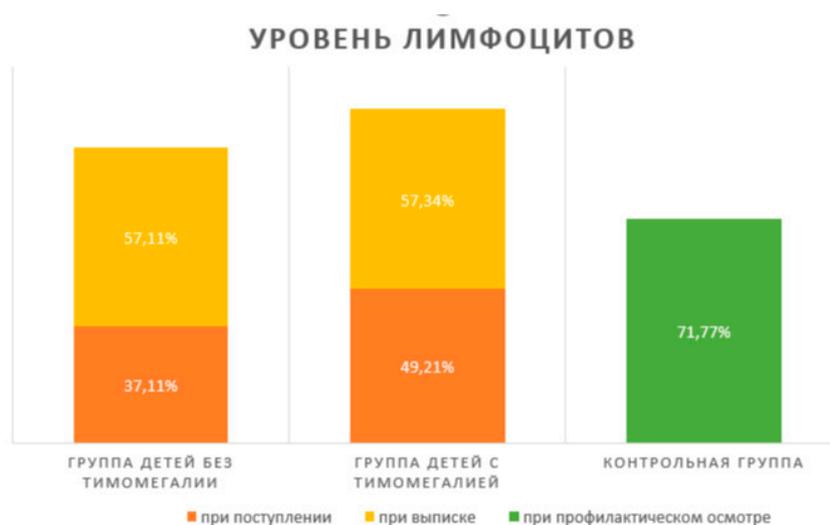


Рис. 1. Уровень лимфоцитов в динамике заболевания у больных с тимомегалией и без тимомегалии.
Fig. 1. Level of lymphocytes in the dynamics of the disease in patients with thymomegaly and without thymomegaly.

При исследовании показателей гемостаза выявлено, что уровень Д-димера у пациентов без тимомегалии был в 1,5 раза выше на этапе поступления (рис.2) (2505,07 нг/мл (Q₁ – Q₃ – 1788-3178), чем в группе детей с тимомегалией (1675,33 нг/мл (Q₁-Q₃-212-1750). При выписке уровень Д-димера у детей обеих групп был в пределах референтных значений. Уровень тромбоцитов при поступлении в стационар у пациентов обеих групп был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Так, у детей без тимомегалии показатель

составлял $356,36 \pm 172,77 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с тимомегалией – $325,15 \pm 96,22 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в контрольной группе – $442,41 \pm 104,33 \times 10^9/\text{л}$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки динамики уровня лимфоцитов и случаев осложненного течения заболевания позволяют предположить, что компенсаторные возможности лимфоидного ростка у детей первого полугодия жизни с тимомегалией в острый

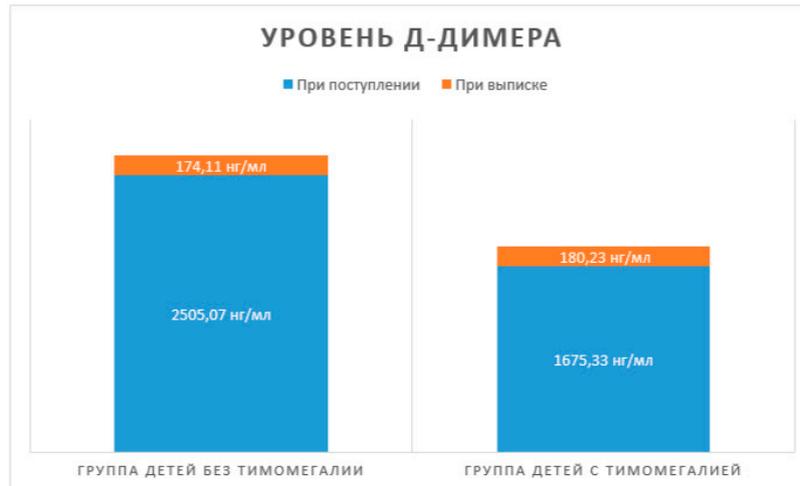


Рис. 2. Уровень Д-димера в динамике у больных с тимомегалией и без тимомегалии.
Fig. 2. D-dimer level over time in patients with thymomegaly and without thymomegaly.

период НКИ более выражены, что согласуется с исследованиями, проведенными Güneş H и др. и Cuvelier, P. и др. [18]. Полученные показатели гемостаза, такие как высокий уровень Д-димера и снижение количества тромбоцитов в остром периоде заболевания у детей первого полугодия жизни, отражают уже описанные в литературе патогенетические нарушения при НКИ, а именно развитие эндотелиита и гиперкоагуляционного синдрома [16; 17].

Анализ клинического течения и уровень лимфоцитов в динамике заболевания у детей первого полугодия жизни показывают возможную значимость тимомегалии в патогенезе и интеграции иммунного ответа при НКИ. Схожие данные получены в моноцентровом исследовании Pelagia Cuvelier и др., в котором исследовалось увеличение тимуса по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов старше 18 лет, поступивших в отделение интенсивной терапии с НКИ в 2020 году. Авторы выявили, что увеличение тимуса ассоциировалось с повышенной продукцией Т-лимфоцитов и, по-видимому, являлось полезной адаптацией к вирус-ассоциированной лимфопении. Основываясь на полученных результатах, авторы рекомендуют всем пациентам с поражением легких при НКИ проводить КТ области вилочковой железы [19]. Однако сегодня существует иная возможность оценки лимфопении и нарушения созревания Т-лимфоцитов, а именно исследование TREC (T-cell receptor excision circle) в крови методом ПЦР. TREC формируется в тимусе в наивных Т-лимфоцитах в ходе VJ-рекомбинации TRA и TRD генов соответствующего рецептора. Концентрация TREC отражает общий пул наивных Т-лимфоцитов, недавно мигрировавших из вилочковой железы, иными словами функциональную спо-

собность вилочковой железы продуцировать Т-лимфоциты. Так, итальянские исследователи провели анализ уровня TREC и KREC (kappa-deleting recombination excision circle), учитывающий уровень наивных Т- и В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов с НКИ во взаимосвязи с клиническим течением заболевания. Авторы отметили снижение уровня тимических Т-лимфоцитов у пациентов с НКИ, что коррелировало с тяжестью заболевания [20; 21].

На основании полученных данных можно предположить, что одним из факторов благоприятного течения НКИ у детей, по сравнению со взрослыми пациентами, является активно функционирующий тимус. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят подтвердить выявленную возможную взаимосвязь тимомегалии с компенсаторной продукцией Т-лимфоцитов в остром периоде НКИ и разработать стратегии поддержки функциональной активности тимуса при НКИ как у детей, так и у взрослых.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных у детей первого полугодия жизни с НКИ указывают на возможную взаимосвязь тимомегалии с компенсаторной продукцией Т-лимфоцитов в остром периоде заболевания что влияет на снижение риска осложненного течения заболевания.

2. Анализ уровня TREC и KREC потенциально может быть использован в качестве прогностического критерия для оценки тяжести течения НКИ у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou Z., Ren L., Zhang L., Zhong J., Xiao Y., Jia Z. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27:883–890.e2. doi:10.1016/j.chom.2020.04.017.
2. Yao C., Bora S. A., Parimon T., Zaman T., Friedman O. A., Palatinus J. A., Surapaneni N. S., Matusov Y. P., Cerro Chiang G., Kassir A. G. Cell-Type-Specific Immune Dysregulation in Severely Ill COVID-19 Patients. *Cell Rep*. 2021; 34:108590. doi:10.1016/j.celrep.2020.108590.
3. Rousseau M.A., Chindelevitch L., An G., Hu L., Thareja R., Stephens D., Rish I. Understanding Thymus with Applications to Covid-19 Pathophysiology and Susceptibility with Potential Therapeutics. 2020.
4. Rehman S., Majeed T., Ansari M.A., Ali U., Sabit H., Al-Suhaimi E. A. Current scenario of COVID-19 in pediatric age group and physiology of immune and thymus response. *Saudi J. Biol. Sci*. 2020; 27:2567–2573.
5. Palmer S., Cunniffe N., Donnelly R. COVID-19 hospitalization rates rise exponentially with age, inversely proportional to thymic T-cell production. *J R Soc Interface*. 2021;18(176):20200982. doi:10.1098/rsif.2020.0982.
6. Ровда Ю. И., Ведерникова А. В., Миняйлова Н. Н., Шабалдин А. В., Шмакова О. В., Черных Н. С., Строева В. П. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть IV). Тимус и covid. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021;4(87). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aspecty-vilochkovoy-zhelezy-timusa-detskogo-vozrasta-chast-iv-timus-i-covid-19> (Дата обращения: 07.06.2023).
7. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Ведерникова А. В., Шмулевич С.А., Шабалдин А. В., Зинчук С. Ф., Селиверстов И. А. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II). *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021;1(84):4-23.
8. Кварацхелия А.Г., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016;5(3):77–83. doi:10.18499/2225-7357-2016-5-3-77-83.
9. Chih-HoChene, Chih-ChenHsiao, Sheung-FatKo, Shu-HuaHuangShun-ChenHuang, Kai-ShengHsieh, Jiunn-Ming Sheen. Rebound Thymic Hyperplasia after Chemotherapy in Children with Lymphoma. *Pediatrics & Neonatology*. 2017; 58(2):151–157.
10. Çakmak V., Yılmaz A., Sarı T., Çakmak P., Özen M., Herek D., Oskay A. Evaluation of the chest computed tomography and hemogram data in patients with COVID-19: the importance of thymus. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):991–1000. doi: 10.3906/sag-2007-306.
11. Wang F., Hou H., Luo Y., Tang G., Wu S., Huang M., Liu W., Zhu Y., Lin Q., Mao L. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020;5:e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
12. Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23–36. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
13. Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Киселева Н. Г., Теппер Е. А., Терентьева О. А. Оценка показателей физического развития в детском возрасте. *МС*. 2016;7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-pokazateley-fizicheskogo-razvitiya-v-detskom-vozhraсте>. (Дата обращения: 07.06.2023).
14. Румянцев А. Г. Классификация и диагностика анемий у детей. *ВСП*. 2011; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-i-diagnostika-anemiy-u-detey>. (Дата обращения: 07.06.2023).
15. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболеваний, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (03.07.2020) (утв. Минздравом России)
16. Афонина Е.С., Михайлина Э.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. *StudNet*. 2022;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-u-detey>. (Дата обращения: 07.06.2023).
17. Шакмаева М. А., Чернова Т. М., Тимченко В. Н., Начинкина Т. А., Тетюшин К. В., Каплина Т. А., Субботина М. Д., Булина О. В., Афанасьева О. И. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-novoy-koronavirusnoy-infektsii-u-detey-raznogo-vozrasta>. (Дата обращения: 07.06.2023).
18. Güneş H., Dinçer S., Acıpayam C., Yurttutan S., Özkars M.Y. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr*. 2021; 180(3):983–986. doi:10.1007/s00431-020-03841-y.
19. Cuvelier P., Roux H., Couëdel-Courteille A., Dutrieux J., Naudin C., Charmeteau de Muylder B., Cheynier R., Squara P., Marullo S. Protective reactive thymus hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021 Jan 4;25(1):4. doi:10.1186/s13054-020-03440-1.
20. Исакова С. С., Уразаев О. Н., Бекмухамбетов Е. Ж., Дворацки Г. Значение определения

TREc (T-cell receptor excision circles) в диагностике и прогнозировании заболеваний. Наука и здравоохранение. 2013;6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-opredeleniya-trec-t-cell-receptor-excision-circles-v-diagnostike-i-prognozirovani-zabolevaniy>. (Дата обращения: 09.06.2023).

21. Marco Rosichini, Veronica Bordoni, Domenico Alessandro Silvestris. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity Citation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023;151(4):911-921. doi:10.1016/j.jaci.2023.01.022.

REFERENCES

- Zhou Z., Ren, L., Zhang, L., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;27:883–890.e2. doi:10.1016/j.chom.2020.04.017.
- Yao C., Bora S. A., Parimon T., Zaman T., Friedman O. A., Palatinus J. A., Surapaneni N. S., Matusov Y. P., Cerro Chiang G., Kassir A. G. Cell-Type-Specific Immune Dysregulation in Severely Ill COVID-19 Patients. *Cell Rep*. 2021;34:108590. doi:10.1016/j.celrep.2020.108590.
- Rousseau M. A., Chindelevitch L., An, G.; Hu, L., Thareja R., Stephens D., Rish I. Understanding Thethymus with Applications to Covid-19 Pathophysiology and Susceptibility with Potential Therapeutics. 2020.
- Rehman S., Majeed T., Ansari M.A., Ali U., Sabit H., Al-Suhaimi E. A. Current scenario of COVID-19 in pediatric age group and physiology of immune and thymus response. *Saudi J. Biol. Sci*. 2020;27:2567–2573.
- Palmer S., Cunniffe N., Donnelly R. COVID-19 hospitalization rates rise exponentially with age, inversely proportional to thymic T-cell production. *J R Soc Interface*. 2021;18(176):20200982. doi:10.1098/rsif.2020.0982.
- Rovda Y. I., Vedernikova A. V., Minyailova N. N., Shabaldin A. V., Shmakova O. V., Chernykh N. S., Stroeva V. P. Aspects of the thymus gland (thymus) in childhood (part IV). *Thymus and covid*. Ministry of Foreign Affairs. 2021;4 (87). URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/aspecty-vilochkovoy-zhelezy-timusa-detskogo-vozrasta-chast-iv-timus-i-covid-19>. (Access 06.07.2023).(In Russ.).
- Rovda Y. I., Minyailova N. N., Vedernikova A. V., Shmulevich S. A., Shabaldin A. V., Zinchuk S. F., Seliverstov I. A. Aspects of the thymus (thymus) of children (part II). Ministry of Foreign Affairs. 2021;1(84):4-23. (In Russ.).
- Kvaratskhelia A.G., Klochkova S.V., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T. Morphological characteristics of the thymus and splen under influence of actors of different origin. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2016;5(3):77–83. doi:10.18499/2225-7357-2016-5-3-77-83. (In Russ.).
- Chih-HoChene, Chih-ChenHsiao, Sheung-FatKo, Shu-HuaHuangShun-ChenHuang, Kai-ShengHsieh, Jiunn-Ming Sheen. Rebound Thymic Hyperplasia after Chemotherapy in Children with Lymphoma. *Pediatrics & Neonatology*. 2017;58(2):151–157.
- Çakmak V, Yılmaz A, Sarı T, Çakmak P, Özen M, Herek D, Oskay A. Evaluation of the chest computed tomography and hemogram data in patients with COVID-19: the importance of thymus. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):991–1000. doi:10.3906/sag-2007-306.
- Wang F., Hou H., Luo Y., Tang G., Wu S., Huang M., Liu W., Zhu Y., Lin Q., Mao L. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020;5:e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799.
- Karpova L. S., Komissarov A. B., Stolyarov K. A. Features of the COVID-19 epidemic process in each of the five waves of morbidity in Russia. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2023;2:23–36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36. (In Russ.).
- Peterkova V. A., Taranushenko T. E., Kiseleva N. G., Tepper E. A., Terentyeva O. A. Assessment of indicators of physical development in childhood. *MS*. 2016;7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-pokazateley-fizicheskogo-razvitiya-v-detskom-vozraste> (Access 06.07.2023). (In Russ.).
- Rumyantsev A. G. Classification and diagnosis of anemia in children. *VSP*. 2011;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-i-diagnostika-anemiy-u-detey>. (Access 06.07.2023). (In Russ.).
- Methodological recommendations : features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. (07.03.2020) (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ.).
- Afonina E. S., Mikhailina E. A. Features of the new coronavirus infection (COVID-19) in children. *StudNet*. 2022;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-u-detey>. (Access 06.07.2023). (In Russ.).
- Shakmaeva M. A., Chernova T. M., Timchenko V. N., Nachinkina T. A., Tetyushin K. V., Kaplina T. A., Subbotina M. D., Bulina O. V., Afanasyeva O. I. Features of the new coronavirus infection in children of different ages. *Children's infections*. 2021;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-novoy-koronavirusnoy-infektsii-u-detey-raznogo-vozrasta>. (Access 06.07.2023). (In Russ.).

18. Güneş H., Dinçer S., Acıpayam C., Yurttutan S., Özkars M.Y. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):983–986. doi:10.1007/s00431-020-03841-y.
19. Cuvelier P., Roux H., Couëdel-Courteille A., Dutrieux J., Naudin C., Charmeteau de Muylder B., Cheynier R., Squara P., Marullo S. Protective reactive thymus hyperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2021 Jan 4;25(1):4. doi:10.1186/s13054-020-03440-1.
20. Iskakova S. S., Urazaev O. N., Bekmukhambetov E. Zh., Dvoratsky G. The importance of determining TREc (T-cell receptor excision circles) in the diagnosis and prognosis of diseases. *Science and Healthcare.* 2013;6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-opredeleniya-trec-t-cell-receptor-excision-circles-v-diagnostike-i-prognozirovanii-zabolevaniy>. (Access 06.09.2023). (In Russ.).
21. Marco Rosichini, Veronica Bordoni, Domenico Alessandro Silvestris. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity Citation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2023;151(4):911-921. doi:10.1016/j.jaci.2023.01.022.

БЕЛКИ-РЕГУЛЯТОРЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МИОМЫ МАТКИ

Иванов И. И., Гордиенко Ю. В., Попова-Петросян Е. В., Ляшенко Е. Н., Черипко М. В.

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Гордиенко Юлия Витальевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: bolohovskaya90@mail.ru

For correspondence: Gordienko Yuliya V., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute 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>

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

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

Lyashenko E. N., <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>

Cheripko M. V., <http://orcid.org/0000-0003-4601-0194>

РЕЗЮМЕ

Диагностика миомы матки в современных условиях включает в себя определение уровня экспрессии различных маркеров. Среди наиболее изученных можно отметить онкопротеин p53, ингибитор апоптоза Bcl-2, а также маркер клеточной пролиферации Ki-67. Цель. Определить взаимосвязь между уровнем экспрессии маркеров: онкопротеина p53, ингибитора апоптоза Bcl-2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67, и типом роста миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Материал и методы. На базе Центра женского здоровья «ООО «Компания Этель» и Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского Института имени С.И. Георгиевского у 122 женщин репродуктивного возраста с диагнозом миома матки проводилось иммуногистохимическое исследование операционного материала (ткань удаленных миоматозных узлов) с определением уровня экспрессии маркеров онкопротеина p53, ингибитора апоптоза Bcl-2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. Все исследуемые женщины были разделены на 2 группы: группа I (n=70) – женщины с пролиферирующим (быстрым) ростом миомы, группа II (n=52) – женщины с медленным ростом миомы матки. Результаты. У пациенток с быстрым ростом миоматозных узлов выявлено увеличение показателей всех исследуемых маркеров, в отличие от женщин с медленно растущей миомой. Отмечена прямая линейная взаимосвязь между уровнем экспрессии онкопротеина p53 и маркера пролиферации Ki-67. Заключение. Согласно современной концепции, нет единой причины быстрого роста пролиферирующей лейомиомы матки. Однако, наше исследование выявило четкую связь между уровнем экспрессии маркеров онкопротеина p53, ингибитора апоптоза Bcl-2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67 и типом роста миоматозных узлов.

Ключевые слова: миома матки, маркер пролиферации Ki-67, регулятор апоптоза Bcl-2, онкопротеин p53.

CELL CYCLE REGULATORY PROTEINS AS DIAGNOSTIC MARKERS OF UTERINE FIBROIDS

Ivanov I. I., Gordienko Yu. V., Popova-Petrosyan E. V., Lyashenko E. N., Cheripko M. V.

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

SUMMARY

Modern diagnosis of uterine fibroids includes determining the level of expression of various markers. Among them, one of the most studied are oncoprotein p53, an apoptosis inhibitor Bcl-2, as well as a marker of cell proliferation Ki-67. Goal. To determine the relationship among markers oncoprotein p53, an apoptosis inhibitor Bcl-2, a marker of cell proliferation Ki-67, depending on the type of growth of uterine fibroids in women of reproductive age. Material and methods. On the basis of the Women's Health Center «Ethel Company LLC» and the Central Scientific-Research Laboratory of Medical Institute named after S.I. Georgievsky, in 122 reproductive age women with uterine fibroids, immunohistochemical studies of surgical material were carried out to determine the level of these markers: oncoprotein p53, an apoptosis inhibitor Bcl-2, a marker of cell proliferation Ki-67. All studied women were divided into 2 groups: group I (n=70) – women with proliferating (rapid) growth of fibroids, group II (n=52) – women with slow growth of uterine fibroids. Results. In women with a rapid type of growth of the myomatous node, an increase in the indicators of all 3 markers was determined, in contrast to the slow-growing type of fibroids. There was a direct linear relationship between oncoprotein p53 and the proliferation marker Ki-67. Conclusion. There is no single cause in the etiology of the growth of proliferating leiomyoma. However, there is a clear relationship between the markers depending on the type of growth of the myomatous node.

Key words: uterine fibroids, Ki-67 proliferation marker, apoptosis regulator Bcl-2, cancer marker.

В настоящее время тактика лечения женщин с миомой матки включает в себя как консервативные, так и хирургические методы. Несмотря на результативность консервативной терапии, оперативное лечение миомы матки остается лидирующим методом выбора [1].

В связи с увеличением частоты встречаемости лейомиомы возникает повышенный интерес к изучению диагностических маркеров данного заболевания. Особое место при этом занимает метод иммуногистохимического исследования [2].

Наиболее прогностически значимыми маркерами пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы в настоящее время считаются белки клеточного цикла онкопротеин p53, маркер пролиферативной активности клеток (Ki-67) и регулятор апоптоза (Bcl-2) [3].

Одним из самых изученных маркеров является белок Ki-67, его рассматривают как «золотой стандарт» для оценки пролиферативной активности клетки [4]. С помощью данного маркера возможно определить клетки в активной фазе клеточного цикла. Известно, что пролиферативная активность является важным фактором в процессе злокачественной трансформации клеток. Таким образом, определение уровня экспрессии Ki-67 с помощью иммуногистохимического исследования в миоматозных узлах представляет собой информативный метод диагностики, который определяет пролиферативную активность опухоли и позволяет спрогнозировать темп роста данной опухоли [5].

Другим потенциальным механизмом образования миомы матки является торможение механизмов апоптоза [2; 6]. Ключевая роль в регуляции апоптоза отводится белку Bcl-2 как ингибитору этого процесса. Иммуногистохимические исследования выявили более высокое содержание белка Bcl-2 в лейомиоме по сравнению с окружающим миометрием. В то же время в исследовании *in vitro* обработка культуры клеток лейомиомы прогестероном вызывала стремительное увеличение экспрессии Bcl-2 [7].

Важную роль в регуляции апоптоза также играет белок-продукт гена p53. Его действие связано с постоянным мониторингом состояния ДНК в клетке. Он регулирует митотическую активность клеток с поврежденной структурой ДНК [8-10].

Целью данного исследования явилось изучение фактора пролиферации Ki-67, регулятора апоптоза – Bcl-2, онкомаркера p53 и их взаимосвязь в миоматозных узлах при пролиферирующей и простой миоме матки у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 122 женщины репродуктивного возраста с диагнозом миома матки. Пациентки были проинформированы и дали письменное согласие на участие в данном научном исследовании. Клинические исследования проводились на базе Центра женского здоровья «ООО Компания Этель» с 2018 по 2022 год.

Исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемыми к научным работам, и проводилось с разрешения этического комитета Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГА-ОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», выписка из протокола № 13 заседания «Комитета по этике».

Критерии исключения составили: возраст женщин старше 40 лет, сопутствующие онкологические заболевания, беременность.

Учитывая клиническое течение заболевания, пациентки были разделены на 2 группы: группа I (n=70) – женщины с пролиферирующим (быстрым) ростом миомы (увеличение размеров матки более 6 недель гестации в течении года), группа II (n=52) – женщины с простым (медленным) ростом миомы (в среднем наблюдался от 5 до 10 лет). Средний возраст женщин в группе I составил 33±2,0 года, в группе II - 36±2,0 года. В зависимости от локализации узлов преобладали интрамуральные миомы - 78 случай (63,9%); субсерозные – 23 (18,85%); субмукозные миомы – 21 (17,21%).

Операционный материал (кусочки удаленных миоматозных узлов) исследовали с помощью иммуногистохимии на базе ЦНИЛ ОТКЗ Медицинского института имени С. И. Георгиевского. Для проведения иммуногистохимии использовали моноклональные антитела к маркеру пролиферативной активности клеток Ki-67, а также моноклональные мышинные антитела к белку Bcl-2 (регулятор апоптоза) и к P53 протеину (онкопротеин) производства Novocastra (Leica Biosystems, Соединенное Королевство). Срезы толщиной 4 мкм изготавливали на микротоме RM 2255 (Leica, Германия), материал сушили в течение часа при температуре 60 °C и окрашивали в полуавтоматическом иммуногистостейнере BondMAX (Leica, Австралия) по протоколам, рекомендованным производителем для каждого из используемых антител. Оценку экспрессии ядерного маркера Ki-67, p53, проводили методом подсчета всех иммунопозитивных клеток при увеличении 400x в 10 полях зрения. Оценку маркера bcl-2 с мембранной и цитоплазматической локализацией проводили полуколичественным методом. Пользовались следующей шкалой: 0 – окрашивание отсутствует, либо имеется слабое/среднее окрашивание менее 25% клеток; 1 + - слабоинтенсивное окрашивание

более 25 % клеток, либо окрашивание сильной интенсивности менее 25% клеток; 2+ - 25-75% клеток имеют окрашивание средней интенсивности, либо 25-50% клеток окрашены высокоинтенсивно; 3+ - более 75% клеток окрашены среднеинтенсивно, либо более 50% клеток окрашены высокоинтенсивно.

Экспрессию маркера апоптоза Bcl-2 определяли по шкале Allred от 0 до 8 баллов. Шкала Allred выбрана нами как рекомендованная для клинических исследований при оценке экспрессии данных маркеров в тканях органов женской репродуктивной системы. При этом оценивали параметры: 1) Bcl-2 – с окрашенной кариолеммой или цитоплазмой; 2) яркость окраски в данных структурах, присваивая данному участку, соответственно от 0 до 5 баллов по распространенности реакции и от 0 до 3 баллов по степени ее выраженности. Данные показатели суммировали для каждого участка, вычисляя среднюю арифметическую величину для всего препарата.

Для маркеров Ki67 и P53 подсчитывали количество положительно окрашенных клеток из 100, выражали результат в процентах.

Расчеты выполнены с использованием программ «AperioImageScope» и «ImageJ»

(LeicaBiosystems, США). Экспрессию маркера апоптоза Bcl-2 определяли по шкале Allred от 0 до 8 баллов. Шкала Allred выбрана нами как рекомендованная для клинических исследований при оценке экспрессии данных маркеров в тканях органов женской репродуктивной системы

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая быстрый рост миоматозных узлов в клинике у 55 пациенток (45 %), наличие субмукозных узлов у 21 женщины (17,2 %) с преобладающим геморрагическим и болевым синдромом, и, как следствие, повлекшим развитие хронической анемии, женщины были прооперированы на 9-10 день менструального цикла.

В результате оценки экспрессии маркеров в миоматозных узлах двух исследуемых групп была выявлена взаимосвязь между маркером пролиферации Ki-67 и p53 в группе I: при повышении значений маркера пролиферации Ki-67 было также отмечено и увеличение экспрессии онкопротеина p53. В то же время в группе II данные показатели были снижены, что, по нашему мнению, связано с медленным ростом миоматозного узла. (Таблица 1).

Таблица 1. Среднее значение экспрессии маркеров в группе I и группе II.
Table 1. The average value of marker expression in group I and group II.

Тип роста миоматозного узла	Ki-67 (маркер пролиферации) в узле	Bcl-2 (маркер ингибитора апоптоза) в узле	P53 (онкопротеин) в узле
Группа I (Пролиферирующий тип роста)	4,5±0,8*	0,49±0,1*	5,9±0,9*
Группа II (Медленный тип роста)	0,6±0,1*	2,5±0,5*	0,2±0,1*

Примечание: достоверность * - $p < 0,050$; ** - $p > 0,050$.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 в клетках интрамуральной миомы матки составил 4,0% (Рис.1); субмукозной – 3,6%; субсерозной – 3,4%. Таким образом, учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 не зависит от локализации самого миоматозного узла. Однако, отмечается изменение уровня экспрессии маркера пролиферации клеток в зависимости от типа роста миомы. При пролиферирующем типе маркер Ki-67 был более чем в 2 раза выше, чем при медленном росте узла. Средний показатель Ki-67 в группе I – 4,5±0,8 ($p < 0,050$), в группе II среднее значение составило 0,6±0,1 ($p < 0,050$).

Отмечается зависимость экспрессии маркера онкопротеина p53 от локализации опухоли. Так, по полученным нами данным, экспрессия маркера p53 в субсерозных узлах выше, чем в субмукозных узлах. В субсерозных узлах данный показатель составил 5,9 % (Рис.2), а в субмукозных узлах экспрессия данного маркера – 1,6 % ($r = 0,48$ положительная линейная зависимость средней силы).

При снижении процесса апоптоза в миоматозном узле увеличивается уровень ингибитора апоптоза Bcl-2, который способствует прогрессирующему росту опухоли.

В исследуемых препаратах маркер ингибитора апоптоза Bcl-2 локализовался преимущественно

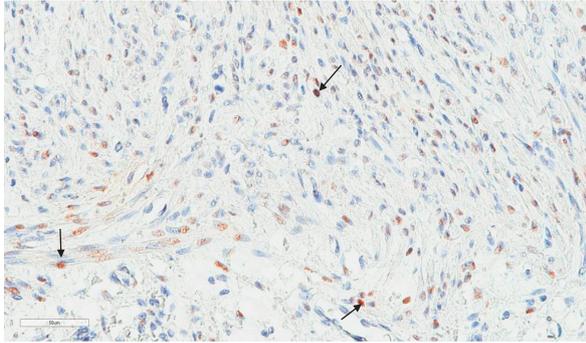


Рис. 1 Фрагмент матки женщины. Парафиновый срез. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к Ki-67 (маркер пролиферации). Участок интрамуральной миомы. Гиперэкспрессия локально вдоль продольных пучков.

Fig. 1 Fragment of a woman's uterus. A paraffin sections. Magnification. 400x. Immunohistochemical reaction with an antibody to Ki-67 (a marker of proliferation). An area of intramural fibroids. Hyperexpression locally along the longitudinal beams.

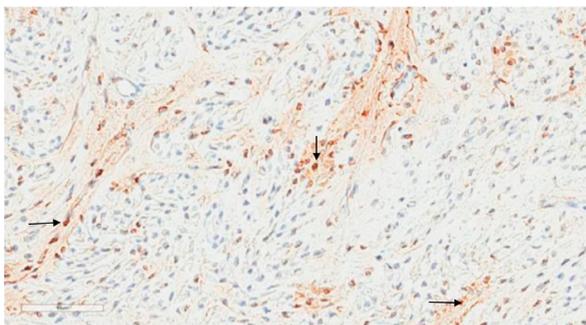


Рис. 2. Фрагмент матки женщины. Парафиновый срез. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к p53 онкопротеину. Участок субсерозной миомы. Активный белок p53 локализуется в ядре.

Fig. 2 Fragment of a woman's uterus. A paraffin sections. Magnification. 400x. Immunohistochemical reaction with an antibody to p53 oncoprotein. A site of subserous fibroids. The active protein p53 is localized in the nucleus.

по ядерной мембране, лишь местами в цитоплазме клеток, в основном в продольно ориентированных пучках.

Более высокая активность ингибитора апоптоза Bcl-2, отмечалась в пролиферирующих миоматозных узлах (группа I) – 4,1 балла по шкале Allred (Рис 3). В группе II экспрессия уровня данного маркера составила 2 балла. Таким образом, можно судить о том, что нарушение процесса

апоптоза в клетках влияет на рост миомы. Повышение экспрессии ингибитора апоптоза в быстрорастущих миомах в 2 раза выше по сравнению с медленно растущими узлами.

Существенной зависимости экспрессии данного маркера от локализации миоматозных узлов не регистрировалось. Нарушения процессов апоптоза объясняют различные размеры и разную степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, а также доброкачественный характер опухоли.

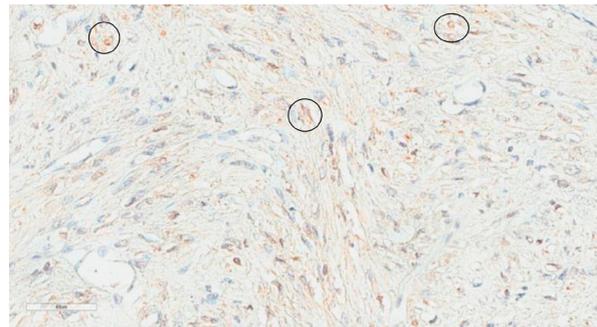


Рис. 3 Фрагмент матки женщины. Парафиновый срез. Ув. 400х. Иммуногистохимическая реакция с антителом к Bcl-2 ингибитору апоптоза. Участок интрамуральной миомы. Локализация белка в цитоплазме клеток, в основном в продольно ориентированных пучках.

Fig. 3 Fragment of a woman's uterus. A paraffin sections. Magnification. 400x. Immunohistochemical reaction with an antibody to Bcl-2 is an inhibitor of apoptosis. An area of intramural fibroids. Protein localization in the cytoplasm of cells, mainly in longitudinally oriented bundles.

ВЫВОДЫ

1. Миома матки у женщин репродуктивного возраста может иметь как простой, так и пролиферирующий тип роста узла. По нашему мнению, единой причины развития пролиферирующей миомы нет, так как этот процесс является следствием мультиметного влияния.

2. Индекс пролиферативной активности клеток Ki-67 не зависит от локализации миоматозного узла в матке. Уровень экспрессии Ki-67 зависит от типа роста узла: в пролиферирующих миомах экспрессия Ki-67 выше, чем при миомах с медленным ростом.

3. Положительную связь с локализацией лейомиомы имеет онкопротеин p53. Уровень экспрессии данного маркера в субсерозных узлах выше (5,9%), чем в субмукозных узлах (1,6%).

4. Положительная линейная зависимость отмечается между степенью экспрессии маркеров p53 и Ki-67. Рост уровня онкопротеина p53

в миоматозных узлах с высоким уровнем пролиферации клеток Ki-67 приводит к избыточной стимуляции митозов в клетках и как следствие влияет на рост самого узла. В миоматозных узлах с пролиферирующим (быстрым) темпом роста отмечалось повышение и онкопротеина p53 – 5,9%, и маркера пролиферации Ki-67 – 4,5%.

5. Повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 регистрировалось в обеих группах исследуемых женщин: в группе I – 4,9, в группе II – 2,5, что также подтверждает прямое влияние процесса апоптоза на формирование и рост лейомиомы, вне зависимости от типа роста узла.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимова Д. М., Доброхотова Ю. Э. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(2):37-43.
2. Хорольский В. А., Ордянец И. М., Карданова В. В., Стыкин Я. О. Прогностическая значимость генетических факторов в развитии пролиферативных заболеваний матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(6):90-94. doi:10.25207/1608-6228-2014-6-90-94.
3. Поротикова И. Е., Адамян Л. В., Гаврилова Т. Ю., Демур Т. А., Козаченко И. Ф., Доброхотова Ю. Э., Асатурова А. В. Особенности хирургического лечения больных миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции. *Проблемы репродукции*. 2016;22(3):45-52.
4. 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.
5. Шрамко С. В., Бондарев О. Н., Коваль Е. Ю., Лоскутова А. Ю., Подтуркина Т. К., Шишя Е. Ю., Станков А. И., Елдинова О. Г. Биологические маркеры клеточного цикла Ki-67 и Bcl-2 при миоме, аденомиозе и лейомиосаркоме матки. *Медицина в Кузбассе*. 2019;(3):20-24.
6. Боровкова Н. В., Дамиров М. М., Олейникова О. Н. Апоптоз клеток эндометрия в норме и при пролиферативных заболеваниях матки. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2016;(2):48-53.
7. Liu Z., Auboeuf D., Wong J. e. a. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(12):7940-7944.
8. 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.
9. Майборода А. А. Апоптоз – гены и белки. *Байкальский медицинский журнал*. 2013;(3):130-135.
10. Tait A. N., Rukhlyada N. N., Matukhin V. I., Somova A. D., Dudova K. A. Modern ideas about the pathogenesis of uterine fibroids. *Pediatrician*. 2019;10(1):91-99. doi:10.17816/PED10191-99.

REFERENCES

1. Ibragimova D. M., Dobrokhotova IuÉ. Controversial issues of the pathogenesis of uterine myoma and treatment of patients with this disease. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(2):37-43. (In Russ.).
2. Khorolsky V. A., Ordians I. M., Kardanova V. V., Stykin Y. O. Prognostic significance of genetic factors in the development of proliferative diseases of the uterus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(6):90-94. (In Russ.). doi:10.25207/1608-6228-2014-6-90-94.
3. Porotikova I. E., Adamyan L. V., Gavrilova T. Yu., Demura T. A., Kozachenko I. F., Dobrokhotova Yu. E., Asaturova A. V. Features of surgical treatment of patients with uterine fibroids after previously suffered ineffective embolization of the uterine arteries and FUS-MRI ablation. *Reproduction problems*. 2016;22(3):45-52.
4. 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.
5. Shramko S. V., Bondarev O. N., Koval E. Yu., Loskutova A. Yu., Podturkina T. K., Shisheya E. Yu., Stankov A. I., Eldinova O. G. Biological markers of the cell cycle Ki-67 and Bcl-2 in fibroids, adenomyosis and uterine leiomyosarcoma. *Medicine in Kuzbass*. 2019;3:20-24. (In Russ.).
6. Borovkova N. V., Damirov M. M., Oleinikova O. N. Apoptosis of endometrial cells in normal and proliferative diseases of the uterus. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2016;2:48-53 (In Russ.).
7. Liu Z., Auboeuf D., Wong J. e. a. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(12):7940-7944.
8. 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.).

9. Mayboroda A. A. «Apoptosis – genes and proteins» Baikal Medical Journal. 2013; 3:130-135. (In Russ.).

10. Taitis A.N., Rukhlyada N.N., Matukhin V.I., Somova A.D., Dudova K.A. Modern ideas about the pathogenesis of uterine fibroids. Pediatrician. 2019;10(1):91-99. doi:10.17816/PED10191-99.

ДИНАМИКА РЕСПИРАТОРНОГО И ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМОВ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Игнатенко Г. А., Мухин И. В., Сочилин А. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 283003, проспект Ильича, 16, Донецк, ДНР, Россия

Для корреспонденции: Мухин Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4, e-mail: zambezi29@mail.ru

For correspondence: Igor V. Mukhin, MD, Head of the Department of Internal disease №4, e-mail: zambezi29@mail.ru

Information about author:

Ignatenko G. A., <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Mukhin I. V., <https://orcid.org/0009-0004-0958-1646>

Sochilin A. V., <https://orcid.org/0009-0005-7192-0714>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать влияние двух реабилитационных программ на изменение показателей респираторного и гипертензивного синдромов у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензией (АГ). Материал и методы: обследовано 108 больных АГ 1-2 стадии и 1-3 степени и пылевой производственной ХОБЛ 2 стадии. Группа 1 (n=55) получала комплекс общепринятых мероприятий, а группа 2 (n=55) такое же лечение, но с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ). Группа контроля включала 40 здоровых мужчин. Изучали клинические проявления, функцию внешнего дыхания, суточное мониторирование давления и эхокардиографию. Результаты. Респираторный синдром характеризовался продуктивным кашлем, смешанной одышкой, свистящими хрипами, снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), диффузионной способности легких (DLCO) и увеличением аэродинамического сопротивления (Rtot), умеренной легочной гипертензией и клапанной регургитацией. Гипертензивный синдром проявлялся цефалгией, кардиалгией и гипертензией. Динамика характеризовалась изменением: частоты гиперсекреторного кашля -14,6 и -20,3%, экспираторной одышки только во 2-ой группе -13,2%, смешанной одышки -1,8% и -11,3%, хрипов -10,9 и -17,0%, ОФВ1 +0,10 и +0,21 л, Rtot -4,32 и -9,3 мм рт.ст./л/сек, DLCO +2,97 и +5,95 мл/мин/мм рт.ст, цефалгии -3,6 и -7,6%, кардиалгии -1,8 и -1,7%, трикуспидальной регургитации -3,6 и -7,6%, пульмональной регургитации -14,5 и -13,2%, легочного давления -2,5 и -5,4 мм рт.ст., систолического давления -10,8 и -20,8 мм рт.ст. Выводы. Респираторные проявления характеризовались обструкцией, угнетением диффузии, легочной гипертензией, клапанной регургитацией. Гипертензивный синдром характеризовался кардиалгией и цефалгией. Применение ИНБГТ позволило дополнительно уменьшить симптомы обструкции, оптимизировать скоростные, аэродинамические и диффузионные показатели, легочное и системное давление, частоту цефалгии и кардиалгии.

Ключевые слова: респираторный синдром, гипертензивный синдром, реабилитация, хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ.

DYNAMICS OF RESPIRATORY AND HYPERTENSIVE SYNDROMES DURING REHABILITATION MEASURES ON HYPERTENSIVE PATIENTS WITH COPD OF DUST ETIOLOGY

Ignatenko G. A., Mukhin I. V., Sochilin A. V.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

SUMMARY

The goal of the study: to analyze the effect of two rehabilitation programs on changes in indicators of respiratory and hypertensive syndromes in patients with dust-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and arterial hypertension (AH). Material and methods: 108 patients with hypertension stages 1-2 and stages 1-3 and dust industrial COPD stage 2 were examined. Group 1 (n=55) received a set of generally accepted measures, and group 2 (n=55) received the same treatment, but with sessions of interval normobaric hypoxic therapy (INBHT). The control group included 40 healthy men. Clinical manifestations, respiratory function, 24-hour blood pressure monitoring and echocardiography were analyzed. Results. Respiratory syndrome was characterized by productive cough, mixed dyspnea, wheezing, decreased forced expiratory volume in the first second (FEV1), pulmonary diffusion capacity (DLCO) and increased aerodynamic resistance (Rtot), moderate pulmonary hypertension and valvular regurgitation. Hypertensive syndrome was manifested by cephalalgia, cardialgia and hypertension. The dynamics was characterized by changes in: the frequency of hypersecretory cough -14.6 and -20.3%, expiratory dyspnea only in group 2 -13.2%, mixed dyspnea -1.8% and -11.3%, wheezing

-10, 9 and -17.0%, FEV1 +0.10 and +0.21 l, Rtot -4.32 and -9.3 mmHg/l/sec, DLCO +2.97 and +5.95 ml/min/mmHg, cephalgia -3.6 and -7.6%, cardialgia -1.8 and -1.7%, tricuspid regurgitation -3.6 and -7.6%, pulmonary regurgitation -14.5 and -13.2%, pulmonary pressure -2.5 and -5.4 mm Hg, systolic pressure -10.8 and -20.8 mm Hg. Conclusions. Respiratory manifestations were characterized by obstruction, decreased diffusion, pulmonary hypertension, and valvular regurgitation. Hypertensive syndrome was characterized by cardialgia and cephalgia. The use of INBHT made it possible to further reduce the symptoms of obstruction, optimize speed, aerodynamic and diffusion parameters, pulmonary and systemic pressure, and the frequency of cephalgia and cardialgia.

Key words: respiratory syndrome, hypertensive syndrome, rehabilitation, chronic obstructive pulmonary disease, COPD.

Течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) пылевой этиологии у горнорабочих угольных шахт в современных условиях характеризуется частым коморбидным сочетанием с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Такая кардио-респираторная синтропия ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций больных пылевой производственной ХОБЛ, как по причине обострений бронхиальной патологии, так и осложнений гипертензивного синдрома [2].

Пылевая производственная ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт имеет тенденцию к непрерывному прогрессированию [3], что обусловлено воспалительной реакцией, отеком слизистой, бронхиальным спазмом и вторичными склеротическими изменениями бронхиального дерева по причине хронического воздействия частиц угольной пыли и токсических газов [1].

Традиционно используемые реабилитационные мероприятия у больных ХОБЛ с АГ преимущественно направлены на разжижение и эвакуацию мокроты, уменьшение активности воспалительной реакции, но практически не влияют на течение гипертензивного синдрома и легочные диффузионные процессы. В этой связи, поиск новых универсальных восстановительных направлений лежит в плоскости возможного одновременного немедикаментозного воздействия на механизмы, как бронхиальной обструкции, так и АГ.

В реабилитационных программах при синтропной кардиопульмональной патологии с успехом применяется интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНБГТ), обладающая комплексом благоприятных синергичных механизмов, воздействующих на функционирование как кардиальной, так и дыхательной системы [4].

Цель исследования заключалась в анализе влияния двух реабилитационных программ на динамику показателей респираторного и гипертензивного синдромов у больных пылевой производственной ХОБЛ с АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были ознакомлены с целями, дизайном и основными положениями исследования.

Участники получили исчерпывающие ответы на поставленные вопросы и добровольно подписали информированное согласие для участия в проекте. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол №52/5-1 от 26.10.2023 года).

В исследование включено 108 гипертензивных пациентов (все мужчины) пылевой производственной ХОБЛ. Все обследуемые пребывали на реабилитации в Республиканском центре профпатологии и реабилитации. В исследование были включены больные пылевой производственной ХОБЛ 2 стадии в стадии затихания обострения либо начале ремиссии и АГ 1-2 стадии и 1-3 степени.

Критериями исключения были: обострение пульмональной патологии с усилением одышки, кашля, появлением мокроты гнойного характера, повышение температуры тела, необходимость в назначении антибиотиков, нарастающий характер бронхообструктивного синдрома, требующий применения парентеральных кортикостероидов, неэффективность ингаляционных бронхолитиков, тяжелая дыхательная недостаточность, высокая легочная гипертензия, АГ 3 стадии, неэффективность медикаментозной антигипертензивной терапии.

Распределение в группы наблюдения проводили случайным образом. Группы сопоставления были статистически гомогенны по полу (все мужчины), возрасту ($t=0,29$, $p=0,61$), продолжительности ($t=0,77$, $p=0,18$), тяжести ХОБЛ ($\chi^2=0,39$, $p=0,30$ соответственно), стадии ($\chi^2=0,28$, $p=0,62$) и степени гипертензивного синдрома ($\chi^2=0,20$, $p=0,66$).

Пациентам 1-й группы ($n=55$) проводили общепринятый реабилитационный комплекс, а представителям 2-й группы ($n=53$) дополнительно 15 сеансов гипокситерапии. В группу контроля вошли 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста. Базовая респираторная терапия включала пролонгированный бета-2 агонист и при необходимости ингаляционный глюкокор-

тикоидный гормон. Базовая антигипертензивная терапия включала индивидуальный набор лекарственных средств и состояла из ингибитора АПФ, либо в случае усиления кашля - сартана, антагониста кальциевых каналов, при необходимости бета-адреноблокатора.

Функциональное исследование дыхания выполняли при помощи пульмонологического комплекса «Master Lab Pro», «Jaeger», Германия. Проприетарность бронхиального дерева оценивали посредством определения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и аэродинамического сопротивления (R_{tot}). Диффузионную способность легких (*diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide, DLCO*) оценивали методом одиночного вдоха.

Параметры мониторинга артериального давления (АД) в течение суток осуществляли при помощи кардиомонитора «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart», Россия. Сонографическое исследование сердца выполняли по стандартной методике из трансторакального доступа при помощи эхокардиографа «Sonoscape S22», Китай.

Сеансы гипокситерапии выполняли при помощи стационарного гипоксикатора «Био-Нова 204АФ» («Био-Нова», Россия). На первом этапе перед началом реабилитационных сеансов выполняли пробу с задержкой дыхания (Штанге), цель которой заключалась в определении длительности компонентов гипоксического цикла - дыхания гипоксической газовой смесью в маске и дыхания атмосферным воздухом без нее. На втором этапе определяли индивидуальную переносимость гипоксии, для чего пациент дышал на протяжении пяти минут гипоксической газовой смесью вначале с 16% кислорода, затем с 14%, а при хорошей переносимости с 12%. Если сатурация кислорода в период вдыхания гипоксической газовой смеси снижалась до целевого уровня (80-85%), считали, что компоненты гипоксического цикла подобраны оптимально. В период дыхания атмосферным воздухом без маски сатурация вновь увеличивалась до исходных значений. В процессе сеанса гипокситерапии отмечалось появление преходящей тахикардии, понижение давления крови, иногда появление потливости и легкого головокружения. По мере формирования долгосрочных адаптационных механизмов к прерывистой гипоксии, восстановление секреции оксида азота сосудистым эндотелием индуцирует центральную и периферическую артериодилатацию, что и обуславливает снижение давления крови [5].

Пациенты обеих групп получали одинаковый набор реабилитационных процедур. В случае доминирования избыточной возбудимости и тахикардии назначали электросон и/или магнито-терапию [6]. Процедуру электросна проводили

по глазнично-сосцевидной методике. Растворы транквилизаторов использовали в процессе электрофореза задне-шейной и воротниковой области. Электрофорез с сульфатом магния на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,04-0,05 мА/см². При цефалгическом синдроме использовали лобно-сосцевидную или лобно-затылочную методику с индивидуально подбираемой силой тока. Применяли индивидуально подобранные элементы лечебной гимнастики, дозированную ходьбу, занятия на тренажерах, рефлексотерапию, массаж [7].

Сравнивали изменения параметров гипертензивного и пульмонального синдромов исходно и через 15 дней от начала программы реабилитации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи теста Шапиро-Вилка, по результатам которого был установлен нормальный тип статистического распределения. Для сравнения цифровых показателей использовали t-критерий Стьюдента для зависимых либо не зависимых выборок соответственно. Качественные показатели сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2). За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$. Некоторые цифровые данные в таблице представлены в виде абсолютных значений и их процента к количеству пациентов в каждой группе. Отдельные табличные показатели представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Респираторный синдром в группах больных представлен продуктивным кашлем у 56,4 и 56,1% ($p > 0,05$) больных (табл. 1), смешанной одышкой у 81,8 и 81,1% ($p > 0,05$) больных и сухими свистящими хрипами у 43,6 и 41,5% ($p > 0,05$) пациентов.

Уменьшение частоты сухого кашля в ходе двух программ восстановительного лечения составило -10,9 и -20,8% соответственно ($p < 0,05$). Различия между группами на этапе 2 равнялись 9,9%. Изменение частоты гиперсекреторного кашля составило -14,6 и -20,3% соответственно ($p < 0,05$). Разница между группами на этапе 2 составила 5,7%. Частота одышки с затруднением выдоха в 1-й группе не изменилась ($p > 0,05$), а в группе 2 значительно снизилась на 13,2% по сравнению с исходной ($p < 0,05$). В процессе восстановительной программы сократилась частота одышки с затруднением вдоха и выдоха в группах наблюдения на 1,8% ($p > 0,05$) и на 11,3% ($p < 0,05$) соответственно. Различия между группами на этапе 2 равнялись 10,2%. Присутствие сухих свистящих хрипов на выдохе является одним из симптомов бронхиаль-

ной обструкции. Уменьшение частоты этого показателя обусловлено как угнетением секреции слизи, так восстановлением дренажной функции бронхов. Частота сухих свистящих хрипов в реабилитационных группах снизилась на -10,9 (p<0,05) и -17,0% (p<0,05) соответственно.

При анализе скоростного показателя, отражающего состояние бронхиальной проходимости оказалось, что величина ОФВ₁ при исходном определении функции внешнего дыхания была статистически достоверно (p<0,05) меньше, чем у здоровых.

Таблица 1. Динамика респираторного и гипертензивного синдромов
Table 1. Dynamics of respiratory and hypertensive syndromes

Проявления/симптомы	Этапы обследования	Группы больных		Здоровые (n=40)
		1-я (n=55)	2-я (n=53)	
Респираторный синдром				
Преимущественно сухой кашель	1	24(43,6%)	23(43,4%)	-
	2	18(32,7%) ³	12(22,6%) ^{2,3}	
Преимущественно влажный кашель	1	31(56,4%)	30(56,1%)	-
	2	23(41,8%) ³	19(35,8%) ^{2,3}	
Экспираторная одышка	1	8(14,5%)	8(15,1%)	-
	2	8(14,5%)	1(1,9%) ^{2,3}	
Смешанная одышка	1	45(81,8%)	43(81,1%)	-
	2	44(80,0%)	37(69,8%) ^{2,3}	
Сухие свистящие хрипы	1	24(43,6%)	22(41,5%)	-
	2	18(32,7%)	13(24,5%) ²	
ОФВ ₁ , л (M±m)	1	2,23±0,03 ¹	2,24±0,02 ¹	2,77±0,03
	2	2,33±0,02 ^{1,3}	2,45±0,01 ^{1,2,3}	
Rtot, мм рт.ст./л/сек (M±m)	1	34,14±2,17 ¹	34,70±2,28 ¹	15,73±2,11
	2	29,82±2,80 ^{1,3}	25,40±1,40 ^{1,2,3}	
Диффузионная способность легких, мл/мин/мм рт.ст	1	17,21±0,09 ¹	17,12±0,12 ¹	26,51±1,22
	2	20,16±0,51 ^{1,3}	23,05±0,67 ^{1,2,3}	
Умеренная трикуспидальная регургитация	1	8(14,5%)	7(13,2%)	-
	2	6(10,9%) ³	3(5,6%) ^{2,3}	
Умеренная пульмональная регургитация	1	8(14,5%)	7(13,2%)	-
	2	5(9,1%) ³	4(7,5%) ³	
Легочная гипертензия	1	12(21,8%)	11(20,7%)	-
	2	11(20,0%)	8(15,1%) ^{2,3}	
Давление в легочной артерии, M±m, мм. рт.ст.	1	35,7±0,19 ¹	35,4±0,21 ¹	25,3±0,14
	2	33,2±0,10 ^{1,3}	30,0±0,09 ^{1,2,3}	
Гипертензивный синдром				
Головная боль	1	13(23,6%)	13(24,5%)	-
	2	11(20,0%) ³	9(16,9%) ^{2,3}	
Кардиалгии	1	16(29,1%)	16(30,2%)	-
	2	15(27,3%)	15(28,3%)	
Среднесуточное систолическое АД, M±m, мм рт.ст.	1	155,1±2,8 ¹	156,0±2,5 ¹	122,4±3,0
	2	144,3±2,2 ^{1,3}	135,2±2,0 ^{1,2,3}	

Примечания: 1. Этапы исследования: 1 – начало реабилитации, этап 2 – конец реабилитации; 2. 1 – различия у больных и здоровых статистически достоверны (p<0,05); 2 – различия у пациентов группы 1 и 2 статистически достоверны (p<0,05); 3 - различия между этапом 1 и 2 статистически достоверны (p<0,05); 3. Аббревиатуры: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, Rtot – аэродинамическое сопротивление, M±m – M – среднее значение, m – ошибка среднего значения.

Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия величины ОФВ₁ у больных и здоровых (0,54 и 0,53 л соответственно). На этапе завершения восстановительной программы оказалось, что в группе 1 величина ОФВ₁ выросла на +0,10 л, а во 2-ой группе – на +0,21 л ($p < 0,05$), а различия на 2-м этапе между группами составили 0,12 л.

На фоне реабилитационных мероприятий в обеих группах больных наблюдался регресс Rtot на 4,32 и 9,3, мм рт.ст./л/сек соответственно ($p < 0,05$). Различия на этапе 2 между значениями Rtot составили 4,42 мм рт.ст./л/сек. Важным показателем, отражающим процессы газовой диффузии через легочную альвеоларно-капиллярную мембрану, является показатель диффузионной способности легких. Исходные величины DLCO в группах наблюдения были статистически достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует об ухудшении/затруднении диффузии газов и является отражением как воспалительных изменений, так и пылевого поражения легких и диффузного пневмосклеротического процесса. На фоне реабилитации диффузионная способность легких в группах больных увеличилась на 2,97 и 5,95 мл/мин/мм рт.ст ($p < 0,05$) соответственно, что указывает на частичную обратимость выявленных нарушений. Различия величины данного показателя по результатам реабилитации составили 2,89 мл/мин/мм рт.ст.

Анализ динамики клинических проявлений гипертензивного синдрома показал, что редукция симптома головной боли в группах больных равнялась -3,6 и -7,6% соответственно ($p < 0,05$). Различия между группами по частоте головной боли составили 3,1%. Кардиалгические симптомы уменьшились в группах больных на -1,8 и -1,7% соответственно ($p > 0,05$). Различия между группами составили на 2-м этапе 1,0%.

Исходная частота умеренной трехстворчатой регургитации в группах больных составила 14,5 и 13,2% соответственно. На фоне двух реабилитационных режимов регрессия частоты данного показателя равнялась 3,6 и 7,6% соответственно ($p < 0,05$). Различия на финальном этапе исследования между группами составили 5,3%. Умеренная пульмональная регургитация у 14,5 и 13,2% больных соответственно ($p > 0,05$) является следствием процессов формирования легочной гипертензии и возникновения относительной недостаточности клапанного аппарата. Легочная гипертензия при исходном обследовании в группах больных имела место у 21,8 и 20,7% соответственно, т.е. встречалась у каждого 4-го пациента. Если у представителей группы 1 на фоне общепринятой стандартной реабилитационной программы имела место лишь тенденция понижения частоты данного показателя на 1,8% ($p > 0,05$), то в группе

2, напротив, установлен статистически значимый регресс на 5,6% ($p < 0,05$). Различия частоты легочной гипертензии на этапе 2 равнялись 4,9%. Абсолютные значения давления крови в легочной артерии равнялись 35,7 и 35,4 мм рт.ст. соответственно ($p > 0,05$), что свидетельствует о развитии умеренной легочной гипертензии. На фоне реабилитации в обеих группах произошло понижение давления крови в легочной артерии – на 2,5 и 5,4 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). На этапе окончания исследования межгрупповые различия равнялись 3,2 мм рт.ст.

Исходная величина среднего систолического АД в группах больных равнялась 155,1 и 156,0 мм рт.ст. соответственно ($p > 0,05$). В процессе реабилитации абсолютные значения этого показателя равнялись 144,3±2,2 и 135,2±2,0 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Различия по результатам реабилитации составили 9,1 мм рт.ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных пылевой ХОБЛ с АГ наиболее частыми и патогномичными проявлениями были: влажный кашель, смешанная экспираторно-инспираторная одышка, в легких выслушивались сухие свистящие хрипы, присутствовали признаки снижения ОФВ₁ и DLCO и увеличения Rtot. По данным эхокардиографического исследования выявлена умеренно выраженная трехстворчатая и пульмональная регургитация на фоне умеренного повышения давления крови в легочной артерии. При использовании ИНБГТ как компонента комплексной реабилитации были достигнуты более значимые результаты, которые касались как уменьшения выраженности бронхообструктивного синдрома, так и легочной гипертензии. Гипертензивный синдром при пылевой производственной ХОБЛ характеризовался цефалгическим и кардиалгическим синдромами и умеренно выраженной системной гипертензией, проявления которых регрессировали более интенсивно, чем при использовании традиционных реабилитационных подходов.

Величина Rtot является еще одним маркером бронхиальной обструкции. Ее исходные величины у больных двукратно превышали аналогичные значения у здоровых, что обусловлено как избыточной секрецией мокроты, ее уплотнением и загустеванием, так и воспалительным отеком, бронхиальным спазмом и вторичным ремоделированием бронхиального дерева. В совокупности эти механизмы приводили к сужению просвета бронхов и, соответственно, к увеличению Rtot. Продолжительное, многолетнее воздействие у горнорабочих угольных шахт производственной пыли и газов на эпителий респираторных путей приводит первоначально к пылевой перегрузке

реснитчатого эпителия бронхов, а в дальнейшем, с течением времени, приводит и к его повреждению, гибели и слущиванию клеток, нарушению мукоцилиарного клиренса [2]. Затруднение эвакуации частичек угольной пыли и слизи в результате нарушений функционирования мукоцилиарного транспорта, а также более облегченное проникновение вновь поступивших пылевых элементов в бронхи, но уже дистальнее, приводит к повреждению эпителиальных клеток бронхиол и легочных альвеолоцитов, их слущиванию и активации легочных фибротических процессов, что в свою очередь проявляется ухудшением также и диффузионных процессов [1]. Наиболее часто, у горнорабочих угольных шахт пылевая ХОБЛ формируется при длительном (более 10 лет) воздействии преимущественно мелких частиц диаметром <2,4-2,5 мкм [2]. Это поясняется способностью такой пыли длительное время пребывать во взвешенном состоянии и диффундировать в дистальные отделы бронхиального дерева и паренхиме легких. Традиционно используемые на практике реабилитационные мероприятия (ингаляции, электролечение, физические факторы, иглорефлексотерапия и пр.) доказали свою многолетнюю эффективность относительно воздействия на респираторные проявления ХОБЛ (кашель, одышку, эвакуацию мокроты, наличие сухих свистящих хрипов, величину ОФВ₁).

Включение в реабилитационную программу сеансов ИНБГТ позволило дополнительно к традиционно существующим направлениям активировать бронхолитические эффекты, частично восстановить диффузионные легочные процессы, уменьшить клинические проявления гипертензивного синдрома, понизить АД до физиологических значений, частоту и абсолютные значения систолического давления крови в легочной артерии и зависящие от него регургитационные потоки на трикуспидальном и пульмональном клапанах [8].

У больных с синтропической кардио-респираторной патологией хроническая прогрессирующая гипоксия, индуцированная персистенцией ХОБЛ антракозной этиологии, инициирует процессы ремоделирования легочного сосудистого русла с повышением сосудистого сопротивления и давления в системе легочной артерии. Этот процесс со временем приводит к развитию гипертрофии-дилатации правых отделов сердца и появлению относительной недостаточности пульмонального и трехстворчатого клапанов [9; 13]. Следствием хронического воздействия гипоксии на метаболизм кардиомиоцитов является вначале релаксационные нарушения, а в последующем, с течением времени и ухудшение их контрактильной функции с развитием классической картины хронического легочного сердца [10; 14].

Воздействие прерывистой контролируемой нормобарической гипоксии на функцию респираторного аппарата и сердечно-сосудистую систему обусловлено повышением сердечного выброса, усилением эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота центральной и периферической вазодилатации, понижением АД, увеличением сродства гемоглобина к кислороду, экспрессии индуцируемого гипоксией фактора 1- α и сосудистого эндотелиального фактора роста, активацией ангиогенеза и микроциркуляции легких и сердца [9; 11; 12].

ВЫВОДЫ

1. Респираторный синдром у гипертензивных больных пылевой производственной ХОБЛ проявляется обструктивными нарушениями, угнетением скоростных, аэродинамических и диффузионных респираторных параметров, умеренно выраженной легочной гипертензией, относительной умеренной регургитацией на трикуспидальном и пульмональном клапанах.

2. Гипертензивный синдром у больных коморбидной кардио-респираторной патологией характеризуется кардиалгическими и цефалгическими проявлениями и умеренно выраженной АГ.

3. Применение сеансов ИНБГТ у гипертензивных больных пылевой производственной ХОБЛ позволило дополнительно к стандартной реабилитационной программе уменьшить проявления бронхообструктивного синдрома, оптимизировать скоростные, аэродинамические и диффузионные показатели, уменьшить систолическое давление в легочной артерии и частоту регургитационных потоков на трикуспидальном и пульмональном клапанах.

4. Позитивное влияние ИНБГТ на гипертензивный синдром характеризуется достоверным уменьшением цефалгических и кардиалгических проявлений и снижением среднего систолического АД до целевых (физиологических) значений.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторов статьи отсутствует.

Conflict of interest. There is no conflict of interest for the authors of the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева О. С., Кравченко Н. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. Российский медицинский журнал. 2015;21(5):22-26.

2. Артемова Л. В., Суворов В. Г. Влияние лечебно-реабилитационных программ на клинико-функциональные показатели профессиональной обструктивной болезни легких. Медицина

труда и промышленная экология. 2020;4:29-35. doi:10.31089/1026-9428-2020-60-4-258-263.

3. Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2017; 4: 89-93. doi: 10.18565/cardio.2017.4.89-93.

4. Глазачев О. С., Лямина Н. П., Спирина Г. К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):156-162. doi:10.15829/1560-4071-2021-4426.

5. Иванов А. Б., Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Мисирова И. А., Бижоева Л. К., Лигидова Д. Р. Применение интервальной гипокситерапии в режиме гипоксии-гипероксии в реабилитации больных после перенесенной коронаровирусной инфекции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023;1:125-136. doi:10.34014/2227-1848-2023-1-125-136.

6. Вязова А. В. Стратегия физиотерапии в санаторном лечении хронической обструктивной болезни легких с коморбидными состояниями. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;6-2(108):92-97. doi:10.23670/IRJ.2021.108.6.051.

7. Айрапетова Н. С., Еремушкин М. А., Антонович И. В., Кузнецов О. Ф., Саморуков А. Е., Будылин С. П., Тарасова Л. Ю., Деревнина Н. А. Восстановительное лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с включением методов манипуляционного воздействия. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 3: 11-16. doi: 10.17116/kurort201794311-16.

8. Ключникова Е. А., Аббазова Л. В., Лоханникова М. А., Ананьев С. С., Павлов Д. А., Балькин М. В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;4:155-163. doi: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755.

9. Игнатенко Г. А., Багрий А. Э., Игнатенко Т. С., Толстой В. А., Евтушенко И. С., Михайличенко Е. С. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии. Архив внутренней медицины. 2023;13(4):245-252. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252.

10. Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Иванов А. Б., Шхагумов К. Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019;96(2):27-32. doi:10.17116/kurort20199602127.

11. Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Богданкевич Н. В., Лушева В. Г., Маркова Е. Н., Долгова Н. А. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2016;88(8):19-24. doi: 10.17116/terarkh201688819-24.

12. Цыганова Т. Н., Прокопов А. Ф. Научные основы использования метода гипо-гиперокситерапии в практике митохондриальной медицины. Физиотерапевт. 2016;3:15-22.

13. Vested A., Kolstad H. A., Basinas I., Burdorf A., Elholm G., Herik D., Jacobsen G. H., Kromhout H., Omland Ø., Schaumburg I., Sigsgaard T., Vestergaard J. M., Wouters I. M., Schlünssen V. Dust exposure and the impact on hospital readmission of farming and wood industry workers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scand. J. Work Environ. Health.* 2021;47(2):163-167. doi:10.5271/sjweh.3926.

14. Tremblay J. C., Ainslie P. N., Turner R. et al. Endothelial function and shear stress in hypobaric hypoxia: time course and impact of plasma volume expansion in men *American Journal of Physiology-Heart and Circulator Physiolog* 2020;319:H980-H994. doi: 10.1152/ajpheart.00597.2020.

REFERENCES

1. Vasilyeva O. S., Kravchenko N. Yu. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and problem medical and social rehabilitation of patients. *Russian Medical Journal.* 2015; 21 (5): 22-26.

2. Artemova L. V., Suvorov V. G. The influence of treatment and rehabilitation programs on clinical and functional indicators of occupational obstructive pulmonary disease. *Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2020;4:29-35. doi:10.31089/1026-9428-2020-60-4-258-263.

3. Budnevsky A. V., Malyshev E. Yu. Clinical and pathogenetic relationships of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology.* 2017;4:89-93. doi: 10.18565/cardio.2017.4.89-93.

4. Glazachev O. S., Lyamina N. P., Spirina G. K. Interval hypoxic conditioning: experience and prospects for use in cardiac rehabilitation programs. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5): 156-162. doi:10.15829/1560-4071-2021-4426.

5. Ivanov A. B., Borukaeva I. Kh., Abazova Z. Kh., Misirova I. A., Bizhoeva L. K., Ligidova D. R. The use of interval hypoxic therapy in the hypoxic-hyperoxia mode in the rehabilitation of patients after coronavirus infection. *Ulyanovsk Journal of Medical Biology.* 2023;1:125-136. doi: 10.34014/2227-1848-2023-1-125-136.

6. Vyazova A. V. Physiotherapy strategy in sanatorium treatment of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid conditions. *International Scientific Research Journal*. 2021;6-2(108):92-97. doi:10.23670/IRJ.2021.108.6.051.
7. Airapetova N. S., Eremushkin M. A., Antonovich I. V., Kuznetsov O. F., Samorukov A. E., Budylin S. P., Tarasova L. Yu., Derevnina N. A. Restorative treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease including manipulative methods. *Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2017;3:11-16. doi:10.17116/kurort201794311-16.
8. Klyuchnikova E. A., Abbazova L. V., Lokhannikova M. A., Ananyev S. S., Pavlov D. A., Balykin M. V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, biochemical composition of blood and physical performance of elderly people. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2017;4:155163. doi:10.23648/UMBJ.2017.28.8755.
9. Ignatenko G. A., Bagriy A. E., Ignatenko T. S., Tolstoy V. A., Evtushenko I. S., Mikhailichenko E. S. Possibilities and prospects for the use of hypoxic therapy in cardiology. *Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):245-252. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252
10. Borukaeva I. Kh., Abazova Z. Kh., Ivanov A. B., Shkhagumov K. Yu. Interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2019;96(2):27-32. Doi: 10.17116/kurort20199602127.
11. Sevostyanova E. V., Nikolaev Yu. A., Bogdankevich N. V., Lusheva V. G., Markova E. N., Dolgova N. A. Non-drug rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease with arterial hypertension. *Therapeutic archive*. 2016 ;88(8):19-24. doi: 10.17116/terarkh201688819-24.
12. Tsyganova T. N., Prokopov A. F. Scientific basis for using the hypo-hyperoxytherapy method in the practice of mitochondrial medicine. *Physiotherapist*. 2016;3:15-22.
13. Vested A., Kolstad H. A., Basinas I., Burdorf A., Elholm G., Herik D., Jacobsen G. H., Kromhout H., Omland Ø., Schaumburg I., Sigsgaard T., Vestergaard J. M., Wouters I. M., Schlünssen V. Dust exposure and the impact on hospital readmission of farming and wood industry workers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scand. J. Work Environ. Health*. 2021; 47(2): 163-167. doi:10.5271/sjweh.3926.
14. Tremblay J. C., Ainslie P. N., Turner R. et al. Endothelial function and shear stress in hypobaric hypoxia: time course and impact of plasma volume expansion in men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319:H980-H994. doi: 10.1152/ajpheart.00597.2020.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE У ЗАБОЛЕВШИХ COVID-19 И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ В Г. ВОРОНЕЖ

Калаева Е. А.¹, Ларина А. В.¹, Калаев В. Н.¹, Мальцев А. Б.^{2,3}, Суворова И. М.², Кривошеева Е. В.², Лушчик А. Л.⁴, Землянухина О. А.¹, Семёнова Е. Ф.⁵

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394018, Университетская пл., 1, Воронеж, Россия

²Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», 394066, Московский пр-кт, 151, Воронеж, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», 394036, ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия

⁴Автономное учреждение здравоохранения «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», 394018, пл. Ленина, 5А, Воронеж, Россия

⁵Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Калаева Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биофизики и биотехнологии Воронежского государственного университета, e-mail: kalaevae@gmail.com.

For correspondence: Elena A. Kalaeva, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Biophysics and Biotechnology, Voronezh State University, e-mail: kalaevae@gmail.com.

Information about author:

Kalaeva E. A., <https://orcid.org/0000-0002-3668-0816>;

Larina A. V., <https://orcid.org/0000-0001-5389-9580>;

Kalaev V. N., <https://orcid.org/0000-0002-4247-4509>;

Maltsev A. B., <https://orcid.org/0000-0003-3386-289X>;

Suvorova I. M., <https://orcid.org/0000-0002-9856-866X>;

Krivosheeva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-1122-1178>;

Lushchik A. L., <https://orcid.org/0009-0003-1605-0192>

Zemlyanukhina O. A., <https://orcid.org/0000-0003-4221-4413>;

Semenova E. F., <https://orcid.org/0000-0002-7987-6886>.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования - выявление генетических маркеров предрасположенности или осложненного течения заболеваний с возможностью летального исхода или тяжелой инвалидизации. Материал и методы. Было обследовано 33 человека с коронавирусной инфекцией (7 – с легкой формой заболевания, 14 – со среднетяжелой и 12 – с тяжелой) и 34 здоровых добровольца. Определяли генотипы гена ACE. Образцы ДНК выделяли из слюны. Полимеразную цепную реакцию проводили по стандартной методике с прямыми и обратными праймерами. Анализ полиморфизма гена ACE осуществляли на основе различий по длинам продуктов (D – короткий аллель – 439 п. н., I – длинный аллель – 727 п. н.). Частоту встречаемости аллелей и генотипов ACE определяли с применением закона Харди-Вайнберга. Анализ согласий распределений и частот аллелей и генотипов в контрольной и опытных группах проводили с применением критерия χ^2 . Результаты и обсуждение. Частоты генотипов и аллелей ACE распределялись в соответствии с законом Харди-Вайнберга. В контрольной группе наиболее часто встречающийся вариант генотипа – гомозиготы по длинному аллелю (II) гена ACE, среди заболевших во всех группах – гетерозиготы (ID). В группах с легким и тяжелым течением COVID-19 наблюдались отличия от контроля на уровне тенденции по встречаемости гетерозиготного генотипа ID ($P=0,014$ и $P=0,02$, соответственно); в группе со среднетяжелым течением – значимые отличия от контроля по частоте встречаемости гетерозигот ($P=0,001$). Между группами заболевших COVID-19 различий по частотам встречаемости генотипов ACE не было выявлено. Заключение. Можно предположить, что восприимчивость к коронавирусной инфекции и тяжелое течение болезни ассоциированы с гетерозиготным генотипом ACE.

Ключевые слова: частота встречаемости, генотип, полиморфизм гена, генетический маркер, коронавирусная инфекция.

COMPARATIVE ANALYSIS OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE GENE IN PATIENTS WITH COVID-19 AND HEALTHY PEOPLE IN VORONEZH

Kalaeva E. A.¹, Larina A. V.¹, Kalaev V. N.¹, Maltsev A. B.^{2,3}, Suvorova I. M.², Krivosheeva E. V.², Lushchik A. L.⁴, Zemlyanukhina O. A.¹, Semyonova E. F.⁵

¹Voronezh State University, 394018, Voronezh, Russia

²Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, 394066, Voronezh, Russia

³Voronezh State Medical University named after. N.N. Burdenko, 394036, Voronezh, Russia

⁴Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, 394018, Voronezh, Russia

⁵Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The goal - identification of genetic markers of predisposition or complicated course of diseases with the possibility of death or severe disability. Material and Methods. 33 people with coronavirus infection were examined (7 with a mild form of the disease, 14 with a moderate form of the disease and 12 with a severe form) and 34 healthy volunteers. The genotypes of the ACE gene were determined. DNA samples were isolated from saliva. PCR was carried out according to the standard method with forward and reverse primers. Analysis of ACE gene polymorphism was carried out based on differences in product lengths (D – short allele – 439 bp, I – long allele – 727 bp). The frequencies of ACE alleles and genotypes were determined using the Hardy-Weinberg law. Analysis of the agreement of distributions and frequencies of alleles and genotypes in the control and experimental groups was carried out using the χ^2 criterion. Results and discussion. The frequencies of ACE genotypes and alleles were distributed in accordance with the Hardy-Weinberg law. In the control group, the most common genotype variant is homozygotes for the long allele (II) of the ACE gene; among patients in all groups - heterozygotes (ID). In groups with mild and severe COVID-19, differences from the control were observed at the trend level in the occurrence of the heterozygous genotype ID ($P=0.014$ and $P=0.02$, respectively); in the group with a moderate course there were significant differences from the control in the frequency of occurrence of heterozygotes ($P=0.001$). There were no differences in the frequencies of ACE genotypes between the groups of COVID-19 patients. Conclusion. It can be assumed that susceptibility to coronavirus infection and severe disease is associated with the heterozygous ACE genotype.

Key words: frequency of occurrence, genotype, gene polymorphism, genetic marker, coronavirus infection.

Поиск генетических маркеров тяжёлого или осложнённого течения COVID-19 является актуальной задачей современной медицины. Исследования влияния полиморфизма отдельных генов на тяжесть течения заболеваний посвящено множество работ. Так, было показано, что распределение аллелей гена HLA-DRB1 в группе лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, не отличалось от их распределения в российской популяции, однако частоты аллелей DRB1*01 и DRB1*07 были значительно выше в группе больных COVID-19 ($p<0,05$), чем в здоровой контрольной группе. Выявлено, что генотип *07, *07 коррелирует с тяжёлым течением заболевания [1].

Также было установлено, что полиморфные варианты гена IFIH1 rs1990760 (C>T, aaA946T) могут быть ассоциированы не только с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, но также с резистентностью к вирусным инфекциям [2]. Существует предположение, что низкая частота встречаемости минорного аллеля T rs1990760 гена IFIH1 в афроамериканской и китайской популяциях могут являться одним из генетических факторов, обуславливающих их более высокую восприимчивость к COVID-19 [3].

Исследованиями Мойсовой с соавт. было выявлено, что носительство мутаций высокого тромбогенного риска фактора V Лейден и протромбина (G20210A) является предиктором летального исхода, развития тромбоцитопении и коагулопатии. При этом у всех больных с летальным исходом было отмечено отсутствие протективного полиморфизма по FVII 10976 G→A и носительство аллеля риска T в гене интегрин альфа-2 (Gp1a) [4].

Известно, что проникновение в организм коронавируса SARS-CoV, SARS-CoV-2 и HCoV-NL63 связано с геном ACE2, который наряду с трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2) является основным фактором, обеспечивающим перенос SARS-CoV-2 внутрь клетки с последующим развитием каскада патогенетических изменений [5].

В обзоре Кантемировой с соавт. было проанализировано влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена ACE2 на тяжесть заболевания. Установлено, что SNP гена ACE2 – S19P (rs73635825) наиболее часто встречается у африканцев и способствует снижению аффинитета, а K26R (rs1299103394) играет ключевую роль в повышении сродства вирусных белков к рецепторам человека у европейцев. Данными особенностями, вероятно, можно объяснить значительно более низкую заболеваемость COVID-19 в Африке по сравнению с Европой [6].

В связи с изложенным выше нами была осуществлена попытка проанализировать полиморфизм I/D гена ACE у больных среднетяжёлой и тяжёлой формой коронавирусной инфекции и сравнить полученные значения с показателями частот генотипов данного гена в популяции здоровых жителей г. Воронеж.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на базе БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» и Воронежского государственного университета. Проведение работы было одобрено этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «ВГУ» (протокол № 42-05 от 07.12.2020). Всего в исследовании принимали

участие 33 человека, у которых была диагностирована коронавирусная инфекция, и 34 здоровых добровольца. У всех участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

26 пациентов БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» имели среднетяжёлое (14 человек) и тяжёлое (12 человек) течение заболевания. 7 человек имели легкую форму заболевания и наблюдались амбулаторно.

Критерии включения в группы.

Легкое течение заболевания: положительная ПЦР-проба на COVID-19, температура тела до 38 °С, кашель, слабость, боль в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Среднетяжелое течение заболевания: положительная ПЦР-проба на COVID-19, температура тела выше 38°С, ЧДД более 22/мин, одышка при физических нагрузках, изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения легких, SpO₂ < 95%, содержание СРБ в сыворотке крови выше 10 мг/л.

Тяжелое течение заболевания: положительная ПЦР-проба на COVID-19, температура тела выше 38 °С, ЧДД более 30/мин, SpO₂ ≤ 93%, РаО₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст., спутанность сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час), изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения легких, лактат артериальной крови более 2 ммоль/л, qSOFA выше 2 баллов.

У здоровых добровольцев ПЦР-проба на COVID-19 была отрицательной, также не было выявлено клинических симптомов коронавирусной инфекции.

Работа по определению генотипов по гену ACE включала в себя следующие этапы.

1. Сбор материала – слюны, содержащей клетки буккального эпителия. Для выделения ДНК использовали 1,5 мл слюны.

2. Выделение ДНК с применением комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ДНК-технология, Россия) по стандартной методике.

3. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими праймерами (прямой:

5' – ACC CAA GTG CCA GTG ATG TT – 3'; обратный: 5' – AGA GAG ACT CAA GCA CGC CC – 3'). Температура отжига праймеров 64°С.

4. Электрофорез в агарозном геле для визуализации результатов.

Анализ полиморфизма гена ACE осуществляли на основе различий по длинам продуктов, полученных в результате полимеразной цепной реакции аллель гена: D – короткий – 439 п. н., I – длинный – 727 п. н. [7].

Частоту встречаемости аллелей гена ACE определяли с применением закона Харди-Вайнберга:

$p^2 + 2pq + q^2 = 1$, где p^2 — частота (доля) гомозигот по доминантному аллелю (AA),

p — частота доминантного аллеля (A),

q — частота рецессивного аллеля (a),

q^2 — частота гомозигот по рецессивному аллелю (aa),

$2pq$ — частота гетерозигот (Aa).

Статистическую обработку результатов проводили в программе STADIA 7.0 (InCo, Россия). Анализ согласия распределений и частот аллелей и генотипов в контрольной и опытных группах проводили с применением критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено сравнение частот аллелей и генотипов гена ACE среди больных COVID-19 с лёгким, среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, а также этих же значений в контрольной группе (табл. 1, табл.2).

Было выявлено, что частоты генотипов и аллелей гена ACE распределялись в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

В контрольной группе наиболее часто встречающийся вариант генотипа – гомозиготы по длинному аллелю ACE (II), среди заболевших во всех группах – гетерозиготы (ID). Полученный нами результат частично согласуется с данными Трофимова с соавт. (2023), обнаружившими, что у пациентов с COVID-19 преобладает гетерозиготный вариант ID, в то время как в контрольной группе преимущественно наблюдался гомозиготный вариант DD [8]. Различия в частотах встречаемости гомозиготных генотипов в контрольных группах можно объяснить сравнительно небольшими объёмом

Таблица 1. Частоты аллелей гена ACE в группах больных COVID-19 и в контроле (%).

Table 1. Incidence of ACE gene alleles in groups of COVID-19 patients and controls (%).

Аллели	Контроль (n=34)	Лёгкое течение (n=7)	Среднетяжёлое течение (n=14)	Тяжёлое течение (n=12)
I	57,35	42,86	60,71	58,3
D	42,65	57,14	39,29	41,7

Таблица 2. Частоты встречаемости генотипов по гену ACE в группах больных COVID-19 и в контроле (%).**Table 2. Incidence of ACE gene alleles in groups of COVID-19 patients and controls (%).**

Генотип	Контроль (n=34)	Лёгкое течение (n=7)	Среднетяжёлое течение (n=14)	Тяжёлое течение (n=12)
II	47,06	14,29	28,57	33,30
ID	20,59	57,14	64,29*	50,00
DD	32,35	28,57	7,14	16,70

Примечание: * – отличие от контроля статистически значимо (с учетом поправки на множественность $P < 0,008$).

Note: * – the difference from the control is statistically significant (taking into account multiplicity correction $P < 0.008$).

емами выборок в обоих случаях или генетическими особенностями местных популяций.

В работе Алибековой с соавт. [9], посвященной выявлению роли синергической связи ACE2 I/D и ACE2 G/A полиморфизмов в этиологии COVID-19, напротив, было выявлено, что среди заболевших лиц носителей гомозиготных генотипов DD и AA, соответственно, в 1,44 и 3,2 раза больше, чем среди условно здоровых лиц. Большинство пациентов с крайне тяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции были носителями гомозиготных генотипов мутантных аллелей либо одного гена, либо обоих генов (DD+GG, II+AA, ID+AA, DD+AA). Однако статистический анализ генетических моделей для оценки ассоциаций генотипов с восприимчивостью/заболеваемостью COVID-19 не выявил достоверной связи между показателями, поэтому вывод о связи восприимчивости к SARS-CoV-2 с носительством гетерозиготного генотипа представляется более убедительным.

Сравнительный анализ согласия распределений встречаемости генотипов ACE позволил выявить различия между всеми исследованными группами ($P < 0,01$). В контрольной группе частота встречаемости генотипов возрастала в ряду ID–DD–II, в группе с легким течением COVID-19 – II–DD–ID, в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания – DD–II–ID.

Анализ согласия частот показал, что в группах с легким и тяжелым течением COVID-19 наблюдались отличия от контроля на уровне тенденции по встречаемости гетерозиготного генотипа ID ($P = 0,014$ и $P = 0,02$, соответственно); в группе со среднетяжелым течением – значимые отличия от контроля по частоте встречаемости гетерозигот ID ($P = 0,001$).

Между группами заболевших COVID-19 различий по частотам встречаемости генотипов ACE не было выявлено. Полученные данные дополняют известные к настоящему времени [10–12].

Таким образом, можно предполагать, что восприимчивость к коронавирусной инфекции и более тяжелое течение болезни ассоциированы с гетерозиготным генотипом (ID) ACE.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных COVID-19 с лёгким, среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания частоты генотипов и аллелей гена ACE распределялись в соответствии с законом Харди-Вайнберга.
2. В контрольной группе частота встречаемости генотипов возрастала в ряду ID–DD–II, в группе с легким течением COVID-19 – II–DD–ID, в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания – DD–II–ID ($P < 0,01$).
3. В группах с легким и тяжелым течением COVID-19 наблюдались отличия от контроля на уровне тенденции по встречаемости гетерозиготного генотипа ID ($P = 0,014$ и $P = 0,02$, соответственно); в группе со среднетяжелым течением – значимые отличия от контроля по частоте встречаемости гетерозигот ID ($P = 0,001$).
4. Восприимчивость к коронавирусной инфекции и более тяжелое течение болезни ассоциированы с гетерозиготным генотипом (ID) ACE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колубаева С. Н., Кондратенко А. А., Алхаже К. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести. Гены и Клетки. 2021;16(3):86–90. doi:10.23868/202110012.
2. Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасполо-

женность. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):214-220. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087.

3. Maiti A. K. The African-American population with a low allele frequency of SNP rs1990760 (T allele) in IFIH1 predicts less IFN-beta expression and potential vulnerability to COVID-19 infection. *Immunogenetics*. 2020;72(6-7):387-391. doi:10.1007/s00251-020-01174

4. Мойсова Д. Л., Городин В. Н., Скобликов Н. Э. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(6):35-40.

5. Singh H., Choudhari R., Nema V., Khan A. A. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microb Pathog*. 2021Jan;150:104621. doi:10.1016/j.micpath.2020.104621.

6. Кантемирова Б. И., Василькова В. В. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(3,42):130-137. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.

7. Огиенко А. А. Ген ACE2: ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/ACE2>. (Дата обращения 15.08.2023)

8. Трофимов В. А., Черакшева Д. А. Роль полиморфизмов гена ACE ins/del i>d в ишемическом инсульте и COVID – 19. *Вестник науки*. 2023;3(5,62):915-927. URL: <https://www.вестник-науки.рф/article/8320>. (Дата обращения 25.09.2023)

9. Алибекова Г. Р., Мустафаев Н. Ш. О., Гусейнова И. М. Роль синергической связи ACE I/D и ACE2 G8790A полиморфизмов в этиологии COVID-19. *Endless Light in Science*. 2022;3-3:277-283. doi:10.24412/2709-1201-2022-2022-277-283.

10. Shelton J. F., Shastri A. J., Ye C. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet*. 2021;53:801–808.

11. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600:472–477.

12. Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F., Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J. Clin Invest*. 2021;131.

REFERENCES

1. Kolyubaeva S. N., Kondratenko A. A., Alkhaize K. Study of polymorphism of the HLA-DRB1 and IL28 genes in patients who have suffered a new coronavirus infection (COVID-19) of varying

severity. *Genes and Cells*. 2021;16(3):86-90. doi:10.23868/202110012. (In Russ.).

2. Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Dmitriev A. V., Kalinina O. V. Fibrous changes in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: the contribution of immune system factors and genetic predisposition. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):214-220. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087. (In Russ.).

3. Maiti A. K. The African-American population with a low allele frequency of SNP rs1990760 (T allele) in IFIH1 predicts less IFN-beta expression and potential vulnerability to COVID-19 infection. *Immunogenetics*. 2020;72(6-7):387-391. doi:10.1007/s00251-020-01174.

4. Moissova D. L., Gorodin V. N., Skoblikov N. E. Features of polymorphism of some genes of the hemostatic system in patients with COVID-19. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2021;16(6):35-40. (In Russ.).

5. Singh H., Choudhari R., Nema V., Khan A. A. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microb Pathog*. 2021Jan;150:104621. doi:10.1016/j.micpath.2020.104621.

6. Kantemirova B. I., Vasilkova V. V. Gene polymorphism in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022;11(3,42):130-137. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137. (In Russ.).

7. Ogienko A. A. ACE2 gene: GENO MAP Genetic encyclopedia. 2020. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/ACE2>. (Accessed 15.08.2023). (In Russ.).

8. Trofimov V. A., Cheraksheva D. A. The role of polymorphisms of the ACE ins/del i>d gene in ischemic stroke and COVID - 19. *Bulletin of Science*. 2023;3(5,62):915-927. URL: <https://www.вестник-науки.рф/article/8320>. (Accessed 25.09.2023). (In Russ.).

9. Alibekova G. R., Mustafaev N. Sh. O., Guseinova I. M. The role of the synergistic relationship between ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms in the etiology of COVID-19. *Endless Light in Science*. 2022;3-3:277-283. doi:10.24412/2709-1201-2022-2022-277-283. (In Russ.).

10. Shelton J. F., Shastri A. J., Ye C. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet*. 2021;53:801-808.

11. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600:472-477.

12. Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F., Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J. Clin Invest*. 2021;131.

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Мухин И. В., Зубрицкий К. С., Миминошвили В. Р., Паламарчук Ю. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 283003, проспект Ильича, 16, Донецк, Россия

Для корреспонденции: Мухин Игорь Витальевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4, e-mail: zambezi29@mail.ru

For correspondence: Igor V. Mukhin, MD, Head of the Department of Internal disease №4, e-mail: zambezi29@mail.ru

Information about author:

Mukhin I. V., <https://orcid.org/0009-0004-0958-1646>

Zybritsky K. S., <https://orcid.org/0009-0004-0909-3642>

Miminoshvili V. R., <https://orcid.org/0009-0001-3630-7835>

Palamarchuk Yu. S., <https://orcid.org/0009-0005-6608-0650>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ динамического изменения некоторых морфофункциональных параметров левых отделов сердца у больных желудочковыми нарушениями ритма при сахарном диабете 2-го типа (СД2) на фоне метаболитотропной терапии триметазидином и мельдонием. Материал и методы. В исследование включено 133 пациента СД2 с желудочковыми нарушениями ритма III-V классов по Lown B. и Wolf M. (1971), которые методом случайной выборки были распределены в три однотипные группы наблюдения. Больные группы 1 получали амиодарон и бета-адреноблокатор. Пациенты группы 2 в дополнение к такой же антиаритмической терапии получали мeldonий. Представители группы 3 получали антиаритмическую терапию и триметазидин. Трехмесячные курсы мeldonия и триметазидина повторяли дважды в год. Эхокардиографию проводили по стандартной методике из трансторакального доступа, которую проводили исходно, через 3 месяца и через год. Результаты. У больных СД2 с желудочковыми нарушениями ритма выявлена левосторонняя атриомегалия и признаки систолодиастолической дисфункции левого желудочка. Выводы. Стандартная противоаритмическая терапия, а также ее сочетание с мeldonием не оказывали влияния на процессы прогрессирования структурного ремоделирования левого предсердия. Триметазидин как компонент длительной комплексной терапии способствовал частичной редукции размеров полости левого предсердия и улучшению параметров, отражающих состояние диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: морфофункциональные параметры левых отделов сердца, желудочковые нарушения ритма, сахарный диабет 2-го типа, метаболитотропная терапия.

DYNAMICS OF SOME MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE LEFT HEART IN PATIENTS WITH VENTRICULAR RHYTHM DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS DURING METABOLITOTROPIC THERAPY

Mukhin I. V., Zybritsky K. S., Miminoshvili V. R., Palamarchuk Yu. S.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Donetsk State Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

SUMMARY

The goal: to conduct a comparative analysis of the dynamic changes in some morphofunctional parameters of the left heart in patients with ventricular arrhythmias in type 2 diabetes mellitus (T2DM) against the background of metabolitotropic therapy with trimetazidine and meldonium. Material and methods. The study included 133 T2DM patients with ventricular arrhythmias of classes III-V according to Lown B. and Wolf M. (1971), who were randomly distributed into three similar observation groups. Patients in group 1 received amiodarone and a beta-blocker. Patients in group 2 received meldonium in addition to the same antiarrhythmic therapy. Representatives of group 3 received antiarrhythmic therapy and trimetazidine. Three-month courses of meldonium and trimetazidine were repeated twice a year. Echocardiography was performed using a standard technique from a transthoracic approach, which was performed at baseline, after 3 months and after a year. Results. In patients with T2DM with ventricular arrhythmias, left-sided atriomegaly and signs of left ventricular systolic-diastolic dysfunction were identified. Conclusions. Standard antiarrhythmic therapy, as well as its combination with meldonium, did not have an inhibitory effect on the progression of structural remodeling of the left atrium. Trimetazidine, as a component of long-term complex therapy, contributed to a partial reduction of the left atrium cavity and improvement of parameters reflecting the state of diastolic function of the left ventricle.

Key words: morphofunctional parameters of the left heart, ventricular arrhythmias; diabetes mellitus type 2, metabolitotropic therapy.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) патогенетически взаимосвязан как с кардио-васкулярной патологией, так и с нарушениями сердечного ритма, что и обуславливает высокую частоту жизнеопасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) у такой категории больных [1]. Данная взаимосвязь осуществляется посредством сложного многокомпонентного патологического процесса составными компонентами которого являются глюкозотоксичность, гиперинсулинемия, инсулинрезистентность, структурное ремоделирование миокарда, электрическая нестабильность, диабетическая микроангиопатическая перестройка сосудистого русла сердца [2; 3].

Метаболитотропные средства используются продолжительное время при кардиальной, мозговой и периферической ангио-ишемической патологии [4]. У больных хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) доказана противоишемическая эффективность триметазидина [5]. Имеются указания на его благоприятное влияние у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза [6]. Эффективность разных цитопротективных средств с позиции доказательной медицины у больных СД2 остается не достаточно изученной ввиду отсутствия широкомасштабных контролируемых исследований [7].

Обоснованием применения при СД2 метаболитотропных средств у больных с желудочковыми нарушениями ритма является одновременное формирование диабетической кардиомиопатии, безболевого ишемии миокарда (БИМ) и ИБС - комплекса специфических патогенетически взаимосвязанных и взаимозависимых патологий, каждая из которых может являться высоковероятной причиной возникновения желудочковых аритмий и ВСС [6; 10].

Цель исследования заключалась в сравнительном изучении некоторых морфофункциональных параметров левых отделов сердца у больных желудочковыми нарушениями ритма при СД2 на фоне метаболитотропной терапии триметазидином и мельдонием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были ознакомлены с целями, дизайном и основными положениями исследования. Они получили исчерпывающие ответы на заданные вопросы и добровольно подписали информированное согласие для участия в проекте. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол №53/5-1 от 26.10.2023 года).

В исследование включено 133 пациента СД2 с желудочковыми нарушениями ритма в возрасте $53,0 \pm 1,5$ года с длительностью диабета $7,0 \pm 0,3$ лет. Критериями включения в исследование были: СД2 средней тяжести в стадии суб-/компенсации на фоне двойной глюкозоснижающей терапии без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма классов III-V по Lown B. и Wolf M. (1971). Критериями, исключающими участие в исследовании, были: желудочковые нарушения ритма I и II классов, изолированные суправентрикулярные нарушения ритма, документированный инфаркт миокарда в анамнезе и/или статусе, явная, клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, почечная недостаточность.

Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению сахарного диабета.

Желудочковые нарушения ритма классифицировали по Lown B. и Wolf M. (1971).

Сонографическое исследование сердца проводили по стандартной методике из трансторакального доступа при помощи эхокардиографа «Sonoscape S22», Китай.

Методом случайной выборки больные были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически сопоставимые по возрасту (1-я и 2-я - $t=0,4$, $p=0,66$; 1-я и 3-я - $t=1,9$, $p=0,06$; 2-я и 3-я - $t=1,5$, $p=0,12$ соответственно), полу (1-я и 2-я - $\chi^2=0,9$, $p=0,24$; 1-я и 3-я - $\chi^2=1,8$, $p=0,19$; 2-я и 3-я - $\chi^2=0,7$, $p=0,40$ соответственно), длительности диабета (1-я и 2-я - $t=1,7$, $p=0,16$; 1-я и 3-я - $t=0,6$, $p=0,64$; 2-я и 3-я - $t=0,1$, $p=0,92$ соответственно), вариантам желудочковых нарушений ритма (1-я и 2-я - $t=1,4$, $p=0,20$; 1-я и 3-я - $t=0,5$, $p=0,47$; 2-я и 3-я - $t=1,1$, $p=0,23$ соответственно).

Весь период исследования был подразделен на 3 этапа. На этапе 1 проводили отбор и рандомизацию в группы наблюдения, исследовали исходные параметры, после чего начинали лечение. На этапе 2 через 3 месяца с момента начала исследования выполняли повторные исследования показателей уже на фоне терапии. На этапе 3 (через 1 год) изучали отдаленные результаты антиаритмического лечения.

Больные принимали двойную глюкозоснижающую терапию, одним из компонентов которой был метформин. Пациенты 1-й группы ($n=44$) получали амиодарон орально или внутривенно. Режим его приема или введения определялся клинической ситуацией, противоаритмической эффективностью и переносимостью. Вторым компонентом противоаритмической терапии был бета-адреноблокатор (БАБ).

Представители 2-й группы (n=45) получали такое же лечение амиодароном и БАБ, но в сочетании с мельдонием по 500-1000 мг 1-2 раза в сутки 3 месяца с повторением следующего 3-х месячного курса через полгода (суммарно по 2 курса 2 раза в год). Представители 3-й группы (n=44) получали лечение амиодароном, БАБ и триметазидином по 35 мг 2-3 раза в день 3-месяца с последующим повторением 3-х месячного курса через полгода (суммарно по 2 курса 2 раза в год). Группа контроля представлена 30 здоровыми людьми аналогичного возраста и пола.

Все больные получали базисное кардиопротективное лечение ингибитором АПФ или сартаном независимо от исходного уровня артериального давления; ингибитором ГМГ-Ко редуктазы или фибратом (при выраженной гипертриглицеридемии); дезагрегантом (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки). При наличии артериальной гипертензии к лечению добавляли дигидропиридиновый антагонист кальция.

Для статистической обработки использовали программу Statistica 6,0 («Statsoft», США). Анализ вида распределения проведен при помощи теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении значимость различий цифровых значений между группами, а также между показателями между этапами исследования в каждой из групп оценивали при помощи t-критерия для зависимых или независимых выборок соответственно. При сравнении качественных показателей подсчитывали критерий χ^2 (Chi-квадрат). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) был принят равным $<0,05$. Табличные цифровые значения представлены в таблице в виде $M \pm m$, где M - среднее значение, а m - ошибка среднего значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные размеры полости левого предсердия статистически значимо ($p < 0,05$) превосходили группу здоровых (табл. 1).

Параметры конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка во всех группах больных на протяжении годового периода наблюдения не изменились ($p > 0,05$). Конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка в группах 1 и 2 имел тенденцию ($p > 0,05$) к увеличению, а в группе 3, напротив, к уменьшению ($p > 0,05$). На фоне терапии изменились объемные показатели, в частности, конечно-диастолический объем (КДО), величина которого в группе 1 достоверно ($p < 0,05$) выросла между этапами 1 и 3. В группе 2 имела место лишь тенденция ($p > 0,05$) его увеличения, а в группе 3, напротив тенденция его регрессии ($p > 0,05$). Во всех группах конечно-систолический

объем (КСО) значимо не изменился с течением времени ($p > 0,05$).

В процессе динамического наблюдения отмечено прогрессирование гипертрофических процессов, что отразилось на утолщении межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд) в виде достоверного увеличения ($p < 0,05$) данных показателей в группах 1 и 2 и тенденции ($p > 0,05$) регрессирования гипертрофии в группе 3.

Величина фракции выброса (ФВ) левого желудочка в группе 1 статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась, а в группе 2 лишь тенденционно ($p > 0,05$). В группе 3, ФВ напротив тенденционно увеличилась ($p > 0,05$). Также выявлена тенденция ($p > 0,05$) снижения фракции укорочения переднезаднего размера левого желудочка (ΔS) в группах 1 и 2 при отсутствии динамики в группе 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Левосторонняя атриомегалия, выявленная при эхокардиографическом исследовании на исходном этапе во всех группах больных свидетельствует о структурных процессах ремоделирования, происходящих как непосредственно в миокарде предсердий, так и индуцированных вторичным изменением жесткостно-диастолических параметров миокарда левого желудочка [8]. Среди наиболее важных структурно-функциональных изменений сердца, произошедших за годичный период наблюдения, следует отметить редукцию полости левого предсердия в группе 3 на фоне терапии триметазидином. Такой результат является следствием воздействия комплекса фармакологических эффектов в виде смещения жесткостно-эластичного баланса миокарда левого желудочка в сторону частичного восстановления эластичности/податливости, увеличения продолжительности диастолы за счет ритмоурежения при использовании амиодарона и БАБ, а также за счет антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ либо сартанов и антагонистов кальция), что оказывает комплексное позитивное влияние на диастолические параметры желудочков. Частичное восстановление процессов диастолической релаксации желудочков позволяет снизить предсердную перегрузку давлением, компенсаторно направленную в условиях болезни на поддержание диастолического давления наполнения желудочков. Следовательно, улучшение диастолического наполнения левого желудочка за счет комплекса кардиопротективных, антиаритмических и цитопротективных средств, приводит к понижению нагрузки на левое предсердие и, как следствие, уменьшению размеров его полости [2]. Теоретически такая реверсия возможна лишь

Таблица 1. Динамика некоторых структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне СД2 (M±m)
Table 1. Dynamics of some structural and functional parameters of the left heart in patients with ventricular arrhythmias associated with type 2 diabetes mellitus (M±m)

Показатели	Этапы	Группы больных			Группа здоровых (n=30)
		1-я (n=44)	2-я (n=45)	3-я (n=44)	
ЛПр (см)	I	4,4±0,01 ⁶	4,5±0,04 ⁶	4,8±0,03 ⁶	3,8±0,02
	II	4,5±0,02 ⁶	4,5±0,02 ⁶	4,7±0,05 ²⁶	
	III	4,8±0,07 ⁴⁵⁶	4,7±0,03 ⁶	4,4±0,01 ²³⁴⁵⁶	
КДР (см)	I	5,2±0,01 ⁶	5,2±0,06 ⁶	5,2±0,05 ⁶	4,7±0,03
	II	5,3±0,02 ⁶	5,2±0,07 ⁶	5,2±0,06 ⁶	
	III	5,4±0,03 ⁶	5,3±0,08 ⁶	5,2±0,022 ⁶	
КСР (см)	I	3,4±0,01 ⁶	3,5±0,02 ⁶	3,6±0,07 ⁶	3,1±0,06
	II	3,5±0,03 ⁶	3,5±0,04 ⁶	3,5±0,02 ⁶	
	III	3,6±0,02 ⁶	3,6±0,05 ⁶	3,4±0,03 ²	
КДО (мл)	I	118,4±2,4	119,0±3,0	120,2±1,3	117,0±0,9
	II	119,0±3,0	119,2±3,7	119,1±3,1	
	III	120,4±2,9 ⁴⁶	119,9±3,2	119,0±3,2	
КСО (мл)	I	48,1±1,1	48,0±1,4	47,9±1,2	47,3±0,8
	II	48,8±1,2	48,4±1,0	48,0±1,4	
	III	48,9±1,6	48,5±1,3	48,0±1,8	
МЖПд (см)	I	1,17±0,02 ⁶	1,18±0,03 ⁶	1,19±0,04 ⁶	0,90±0,07
	II	1,18±0,04 ⁶	1,18±0,05 ⁶	1,18±0,02 ⁶	
	III	1,22±0,02 ⁴⁵⁶	1,20±0,01 ⁴⁵⁶	1,18±0,03 ²⁶	
ЗСЛЖд (см)	I	1,22±0,01 ⁶	1,21±0,04 ⁶	1,23±0,02 ⁶	0,92±0,06
	II	1,23±0,04 ⁶	1,22±0,03 ⁶	1,22±0,04 ⁶	
	III	1,29±0,4 ⁵⁶	1,26±0,03 ¹⁴⁵⁶	1,22±0,07 ²³⁶	
ФВ, %	I	60,1±0,18	60,0±0,13	59,9±0,10	62,1±0,09
	II	60,0±0,10	60,1±0,11	60,0±0,11	
	III	58,5±0,09 ⁴⁵	59,6±0,08	60,0±0,16 ²	
ΔS, %	I	32,0±0,04	32,1±0,01	32,2±0,07	33,4±0,05
	II	32,1±0,03	32,0±0,03	32,1±0,06	
	III	31,6±0,07 ⁶	31,1±0,05 ⁶	32,0±0,02	

Примечания:

1. 1 – различия между аналогичными показателями в 1-й и 2-й группах статистически достоверны; 2 – различия между аналогичными показателями в 1-й и 3-й группах статистически достоверны; 3 – различия между аналогичными показателями в 2-й и 3-й группах статистически достоверны; 4 – различия между аналогичными показателями на этапах I и III статистически достоверны; 5 - различия между аналогичными показателями на этапах II и III статистически достоверны; 6 – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны;

2. Аббревиатуры: ЛПр – размеры левого предсердия, КДР – конечнодиастолический размер, КСР – конечносистолический размер, КДО – конечнодиастолической объем, КСО – конечносистолический объем, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ΔS - фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка;

3. Цифровые значения в таблице представлены в виде M±m, где M - среднее значение, а m - ошибка среднего значения;

4. Этапы исследования: I – до лечения, II – через 3 месяца, III – через год.

при условии отсутствия диффузных необратимых кардиосклеротических процессов в стенке самого предсердия. Совместное применение амиодарона и БАБ направлено, прежде всего, на подавление

аритмических проявлений, устранение тахикардального и тахиаритмического синдрома, снижение частоты сердечных сокращений и профилактику внезапной аритмической смерти [7]. Такой, довольно агрессивный антиаритмический подход у данной категории пациентов обусловлен высоким риском жизнеопасных нарушений ритма, поскольку в исследование включены больные с III-V классами желудочковых аритмий [8]. В контексте воздействия на частоту ритма, и амиодарон и БАБ демонстрируют однонаправленное хронотропное влияние. Замедление ритма и, соответственно, увеличение продолжительности диастолы, является одним из важнейших факторов, лежащих в основе как увеличения времени наполнения желудочков кровью, так и прироста коронарного кровотока, что важно при диабете с позиции существования как клинически значимых, так и безболевого проявлений ИБС [9]. Редукция размеров полости левого предсердия может являться следствием снижения и постнагрузки на левые отделы сердца, что обусловлено оптимизацией либо нормализацией системного АД. Вместе с тем, сказанное в полной мере касается пациентов группы 3. Напротив, в группах 1 и 2 наблюдалось постепенное увеличение размера полости левого предсердия, что свидетельствует о прогрессировании процессов структурного ремоделирования как предсердия, так и самого желудочка. Фиброзирование миокарда предсердия при продолжительном воздействии комплекса причин приводит к необратимости атриомегалии.

По данным ЭхоКГ исследования имело место увеличение систолических и диастолических объемных показателей и тенденция увеличения размеров полости левого желудочка в систолу и диастолу соответственно, что свидетельствует о начальных проявлениях систоло-диастолической дисфункции [8]. Считается, что формирование ХСН при диабете проходит несколько условных стадий. При первой из них присутствуют нарушения функции диастолы, что является следствием гипертрофических и жесткостных перестроочных процессов, происходящих в миокарде [1]. В этот период часто отсутствуют классические клинические проявления сердечной недостаточности. Сократительная функция левого желудочка существенно не изменяется по сравнению со здоровыми людьми, хотя при возросшей жесткости миокарда и выраженной гипертрофии фракция изгнания левого желудочка может даже превысить норму [9]. В этот период по результатам эхокардиографического исследования могут определяться нарушения диастолической функции желудочка. В последующем, с течением времени, постепенно ухудшаются и систолические параметры, прежде всего, снижается ФВ левого желудочка, ударный

объем, увеличиваются КСР и КДР и, соответственно, КСО и КДО, т.е. появляются признаки дилатации левого желудочка.

Желудочковые нарушения ритма вносят свою негативную лепту в темпы и тяжесть формирования ХСН, а при высокой частоте аритмии дезорганизуют внутрижелудочковую гемодинамику и снижают сердечный выброс, что с течением времени проявляется увеличением полостей сердца и развитием так называемой аритмогенной кардиомиопатии [7].

Еще одним негативным фактором, ускоренно формирующим ХСН при диабете, является так называемая кардиальная автономная невропатия, в основе которой лежит малоизученный комплекс специфических диабетических механизмов метаболической атрофии чувствительных нервных сплетений сердца и синусового узла, что с одной стороны, изменяет/притупляет болевые ощущения даже у инфарктных больных, а с другой, ведет к разбалансировке управления частотой ритма сердца [9; 10]. Считается, что наиболее ранним признаком кардиальной автономной невропатии является угнетение вагусной иннервации и компенсаторная избыточная симпатикотония. С течением времени дегенерация симпатических терминалей индуцирует так называемую «денервацию сердца». Клинически это проявляется медикаментозно плохо корригируемой тахикардией [11]. При этом ЧСС не меняется ни в зависимости от положения тела, ни ночью, когда в физиологических условиях при доминировании вагуса должно наступать урежение ритма.

Одним из важных проявлений структурного ремоделирования сердца при СД2 является ГЛЖ, которая существенно увеличивает риск жизнеопасных нарушений ритма независимо от причины, приведшей к возникновению самой гипертрофии. В нашем исследовании доминирование гипертрофических процессов представлено в виде гипертрофии как МЖПд, так и задней стенки левого желудочка. ГЛЖ по данным сонографии сердца выявляют у 50-70% больных СД2, что является отображением как глобального структурного ремоделирования левого желудочка, так и отражением перегрузки давлением при наличии гипертензивного синдрома [1]. Утолщение стенки желудочка как таковое, а также кардиосклеротические изменения, происходящие в самом миокарде, изменяют продолжительность и характеристики процессов деполяризации и реполяризации миокарда, способствуют появлению участков с аномальным, но неодинаковым (разнородным) процессом возбуждения, что приводит к развитию электрической неоднородности сердечной мышцы и являет собой морфологический и электрофизиологический аритмический субстраты [1].

Помимо процессов структурного ремоделирования, неравномерность функциональных изменений кардиомиоцитов в условиях хронической ишемии при разнородных (болевых и безболевых) проявлениях ИБС на фоне диабета, создают комплекс условий для изменения процессов реполяризации. Неоднородность электрофизиологических свойств миокарда является следствием формирования патологического аритмогенного субстрата (участков ишемии, гипертрофии, кардиосклероза) и может являться основой желудочковых нарушений ритма [7; 12].

ВЫВОДЫ

1. У больных СД2 с желудочковыми нарушениями ритма установлена левосторонняя атриомегалия, обусловленная комплексом левожелудочковых гипертрофических, жесткостных и диастолических процессов, а также избыточной постнагрузкой вследствие системной артериальной гипертензии.

2. У больных СД2 с желудочковыми нарушениями ритма выявлены признаки систолодиастолической дисфункции левого желудочка.

3. Противоаритмическая (амиодароном и БАБ) и кардиопротективная (ингибиторы АПФ либо сартаны, гиполипидемические средства и аспирин) терапия, а также ее сочетание с приемом мельдония, не оказывали тормозного влияния на процессы структурного ремоделирования левого предсердия. Триметазидин как компонент длительной комплексной терапии способствовал частичной редукции левосторонней атриомегалии и улучшению параметров, преимущественно отражающих состояние диастолической функции левого желудочка.

4. Полученные результаты позволяют рассматривать триметазидин в качестве одного из целесообразных компонентов комплексной ритмопротективной терапии при СД2 с желудочковыми нарушениями ритма, поскольку демонстрирует комплекс противоишемических и кардиотропных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина А. Г., Орлова Я. А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. *Российский кардиологический*. 2019;24(11): 142-147. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.

2. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G., Shipp N. J., Manavis J., Wood J. P. M., Finnie J. W., Samuel Ch. S., Royce S. G., Twomey D. J., Thanigaimani

S., Kalman J. M., Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.

3. Tan Yi., Zhang Z., Zheng Ch., Wintergerst K. A., Keller B. B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;2:11-13. doi:10.1038/s41569-020-0339-2.

4. Guarini G., Huqi A., Morrone D., Capozza P. F. G., Marzilli M. Trimetazidine and other metabolic modifiers. *Eur. Cardiol.* 2018;13(2):104-111. doi: 10.15420/ecr.2018.15.2.

5. Dézsi C. A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence *Am. J. Ther.* 2016;23(3):871-879. doi:10.1097/mjt.000000000000180.

6. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н., Косивцова М. А. Дифференцированное назначения цитопротекторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1:23-26.

7. Lee S., Jeevaratnam K., Liu T., Chang D., Chang C., Wong W. T., Wong I. C. K., Lip G. Y. H., Tse G. Risk stratification of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in type 2 diabetes mellitus patients receiving insulin therapy: A population based cohort study. *Clin. Cardiol.* 2021; 44(11):1602-1612. doi:10.1002/clc.23728.

8. Алехин М. Н., Гришин А. М., Петрова О. А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса. *Кардиология*. 2017;2:40-45. doi:10.18565/cardio.2017.2.40-45.

9. Бондарь И. А., Демин А. А., Шабельникова О. Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;2:41-43. doi:10.14341/DM2014241-46.

10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лопушкова Ю. Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский Совет*. 2021;14:110-117. doi:10.21518/2079-701X-2021-14-110-117.

11. Choy L., Yeo J. M., Tse V., Chan S. P., Tse G. Cardiac disease and arrhythmogenesis: mechanistic insights from mouse models. *Heart & Vasculature*. 2016; 12: 1-10. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.005

12. Goyal V., Jassal D. S., Dhalla N. S. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016;3:237-244. doi:10.1139/cjpp-2015-0366.

REFERENCES

1. Alekhin M. N., Grishin A. M., Petrova O. A. Echocardiographic assessment of diastolic function of the left ventricle of the heart in patients with preserved ejection fraction. *Cardiology*. 2017;2:40-45. doi:10.18565/cardio.2017.2.40-45.
2. Bondar I. A., Demin A. A., Shabelnikova O. Yu. Condition of the heart and blood vessels in the cardiovascular form of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;2:41-43. doi:10.14341/DM2014241-46.
3. Statsenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N., Kosivtsova M. A. Differentiated prescription of cytoprotectors in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2017; 1:23-26.
4. Statsenko M. E., Turkina S. V., Lopushkova Yu. E. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Medical Council*. 2021;14:110-117. doi:10.21518/2079-701X-2021-14-110-117.
5. Sorokina A. G., Orlova Y. A. A modern view on the mechanisms of development of diabetic cardiomyopathy and the possibilities of their correction. *Russian Cardiological*. 2019;24(11):142-147. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
6. Choy L., Yeo J. M., Tse V., Chan S. P., Tse G. Cardiac disease and arrhythmogenesis: mechanistic insights from mouse models. *Heart & Vasculature*. 2016;12:1-10. doi: /10.1016/j.ijcha.2016.05.005.
7. Dézsi C.A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am. J. Ther.* 2016;23(3):871-879. doi:10.1097/mjt.0000000000000180.
8. Goyal V., Jassal D. S., Dhalla N. S. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016;3:237-244. doi:10.1139/cjpp-2015-0366.
9. Guarini G., Huqi A., Morrone D., Capozza P. F. G., Marzilli M. Trimetazidine and other metabolic modifiers. *Eur. Cardiol.* 2018;13(2):104-111. doi:10.15420/ecr.2018.15.2.
10. Lee S., Jeevaratnam K., Liu T., Chang D., Chang C., Wong W. T., Wong I. C. K., Lip G. Y. H., Tse G. Risk stratification of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in type 2 diabetes mellitus patients receiving insulin therapy: A population based cohort study. *Clin. Cardiol.* 2021; 44(11):1602-1612. doi:10.1002/clc.23728.
11. Mahajan R., Lau D. H., Brooks A. G., Shipp N. J., Manavis J., Wood J. P. M., Finnie J. W., Samuel Ch. S., Royce S. G., Twomey D. J., Thanigaimani S., Kalman J. M., Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
12. Tan Yi., Zhang Z., Zheng Ch., Wintergerst K. A., Keller B. B., Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;2:11-13. doi:10.1038/s41569-020-0339-2.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АБДОМИНОПЛАСТИКИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Фоломеева Л. И.^{1,2}, Ильченко Ф. Н.¹, Гривенко С. Г.¹, Барановский Ю. Г.¹, Семенов Ю. А.¹,
Кондратюк Э. Р.¹, Комаров К. В.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ООО «ЕВА-КЛИНИК», 117587, Варшавское ш., 122а, Москва, Россия

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

For correspondence: Fedor N. Ilchenko, MD, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute 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>;

Grivenko S. G., <http://orcid.org/0000-0003-2602-0504>;

Baranovskiy Y. G., <http://orcid.org/0000-0002-7044-1122>;

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

Kondratyuk E. R., <http://orcid.org/0000-0001-8620-5661>,

Komarov K. V., <http://orcid.org/0000-0002-7552-0057>.

РЕЗЮМЕ

Выполнение бариатрических хирургических вмешательств требует совершенствования техники абдоминопластики. Цель исследования - повышение эффективности и безопасности абдоминопластики в реконструктивной хирургии передней брюшной стенки. Материал и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 100 пациентов, которым выполнялась липоабдоминопластика при проведении реконструктивных вмешательств на передней брюшной стенке. Пациенты были распределены в две группы: группа 1 (сравнения) - 45 пациентов, которым производилась абдоминопластика без сохранения фасции Скарпа (СФС), группа 2 (основная) - 55 больных, которым выполнялось СФС на апоневрозе, что способствовало сохранению анатомической целостности сосудов в этой зоне. Для предупреждения избыточной экссудации и воспалительных осложнений производили удаление жировой клетчатки при помощи липосакции канюлей 3,0 и 4,0. Для того, чтобы не повредить перфоранты, выполняли абдоминопластику только после липосакции. Результаты. Установлено, что СФС при абдоминопластике с липосакцией способствует снижению болевого синдрома, снижению частоты послеоперационных осложнений, уменьшению койко-дня, частоты возникновения рубцовых деформаций кожи. Также у прооперированных пациентов основной группы отмечен более высокий уровень субъективной оценки результатов хирургического лечения. Применение методики СФС было статистически значимо ассоциировано со снижением частоты возникновения серома (9,4% против 26,2%, $p = 0,011$) и сокращением средней продолжительности дренирования ($3,7 \pm 2,4$ дня против $5,3 \pm 3,2$ дня, $p = 0,025$). У пациентов группы СФС наблюдалась тенденция к снижению объема отделяемого по дренажу ($214,1 \pm 162,2$ мл против $341,9 \pm 480,5$ мл, $p = 0,060$), а также к сокращению длительности пребывания пациентов в стационаре. Результаты корреляционного анализа показали, что СФС при абдоминопластике является статистически значимым фактором, влияющим на длительность госпитализации и частоту послеоперационных осложнений. Выводы. 1. СФС способствует улучшению результатов реконструктивных оперативных вмешательств на передней брюшной стенке в сочетании с абдоминопластикой и липосакцией. 2. Использование абдоминопластики с СФС сопровождается меньшей частотой возникновения рубцовых деформаций кожи и повышением уровня субъективной оценки пациентами результатов хирургического лечения. 3. СФС при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств на передней брюшной стенке в сочетании с абдоминопластикой влияет на длительность госпитализации и частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: абдоминопластика, фасция Скарпа, липосакция, болевой синдром, серома.

INCREASING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ABDOMINOPLASTY IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

Folomeeva L. I.^{1,2}, Ilchenko F. N.¹, Grivenko S. G.¹, Baranovskiy Y. G.¹, Semenov Y. A.¹, Kondratyuk E. R.¹,
Komarov K. V.¹

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

²LLC «EVA-CLINIC», 117587, Varshavskoe sh., 122 a, Moscow, Russia

SUMMARY

Performing bariatric surgical interventions requires improving the technique of abdominoplasty. The purpose of the study is to increase the effectiveness and safety of abdominoplasty in reconstructive surgery of the anterior abdominal wall. Material and methods. The results of surgical treatment of 100 patients who underwent lipoabdominoplasty during reconstructive interventions on the anterior abdominal wall were analyzed. The patients were divided into two groups: group 1 (comparison) - 45 patients who underwent abdominoplasty without fascia Scarpa preserving (FSP), group 2 (main) - 55 patients who underwent FSP on aponeurosis, which contributed to the preservation of the anatomical integrity of the vessels in this zone. To prevent excessive exudation and inflammatory complications, fatty tissue was removed using liposuction with 3.0 and 4.0 cannulas. In order not to damage the perforators, abdominoplasty was performed only after liposuction. Results. It has been established that FSP during abdominoplasty in combination with liposuction contributes to less pronounced manifestations of pain, a decrease in the incidence of postoperative complications, a decrease in hospitalization time, and the incidence of cicatricial deformities of the skin. Also, the operated patients of the main group had a higher level of subjective assessment of surgical treatment results. The use of the FSP technique was statistically significantly associated with a decrease in the incidence of seroma (9.4% vs. 26.2%, $p = 0.011$) and a reduction in the average duration of drainage (3.7 ± 2.4 days vs. 5.3 ± 3.2 days, $p = 0.025$). In patients in the SPS group, there was a trend towards a decrease in the volume separated by drainage (214.1 ± 162.2 ml versus 341.9 ± 480.5 ml, $p = 0.060$), as well as a reduction in the length of patient stay in the hospital. The results of the correlation analysis showed that FSP during abdominoplasty is a statistically significant factor influencing the duration of hospitalization and the incidence of postoperative complications. Conclusions. 1. FSP helps improve the results of reconstructive surgical interventions on the anterior abdominal wall in combination with abdominoplasty and liposuction. 2. The use of abdominoplasty with FSP is accompanied by a lower incidence of cicatricial skin deformities and an increased level of patients' subjective assessment of the results of surgical treatment. 3. FSP when performing reconstructive surgical interventions on the anterior abdominal wall in combination with abdominoplasty affects the duration of hospitalization and the incidence of postoperative complications.

Key words: abdominoplasty, Scarpa's fascia, liposuction, pain syndrome, seroma.

В последние годы во всем мире увеличивается частота выполнения бариатрических хирургических вмешательств, выполняемым больным с ожирением [1]. Многим из этих пациентов для улучшения качества жизни выполняются реконструктивно-пластические операции, в ходе которых проводится резекция излишков кожи в области бедер и передней брюшной стенки [2-5]. При этом до настоящего времени отсутствует консенсус об оптимальной хирургической технике выполнения гернио- и абдоминопластики, в большинстве случаев специалисты опираются на собственный опыт, не принимая во внимание данные проведенных клинических исследований.

Сопоставление итогов применения различных методов реконструктивных операций на передней брюшной стенке и абдоминоптоза осложнено неоднородностью характеристик больных, различиями размеров анатомо-топографических областей, а также отсутствием стандартизации методов анализа результатов выполнения этих операций [6-9].

Одним из дискуссионных аспектов этих вмешательств является сохранение фасции Скарпа (СФС), при этом в исследованиях были получены противоречивые данные о результатах применения различных подходов к решению этого вопроса у пациентов с массивной потерей массы тела [7; 10-14]. Собственно выполнение абдоминопластики у данной категории пациентов ассоциировано с высокой частотой осложнений, в особенности за счет высокого риска образования серомы. Считают, что СФС является эффектив-

ным методом снижения частоты формирования серомы [11; 15-17].

Независимо от применяемых хирургических техник реконструктивных операций и абдоминопластики, для значительной доли (до 30%) больных результаты лечения не удовлетворяют как врачей, так и пациентов. Это в первую очередь связано со снижением их качества жизни после операции [5; 12; 18; 19]. Таким образом, целесообразность выполнения СФС при проведении абдоминопластики обоснована недостаточно, что явилось основанием для проведения представленного исследования.

Цель исследования - повышение эффективности и безопасности абдоминопластики в реконструктивной хирургии передней брюшной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 100 пациентов, перенесших липоабдоминопластику при проведении реконструктивных вмешательств на передней брюшной стенке, в стационарных условиях хирургического отделения ООО «ЕВА-КЛИНИК» г. Москвы.

Пациентов распределяли в две группы:

- в первую группу (сравнения) включили 45 пациентов, которым производилось абдоминопластика без сохранения фасции Скарпа;
- во вторую группу (основную) - было включено 55 больных, которым во время операции фасцию Скарпа сохраняли, что способствовало

сохранению анатомической целостности сосудов в этой зоне.

С целью предупреждения избыточной экссудации и воспалительных осложнений после операции производили удаление жировой клетчатки при помощи липосакции канюлей 3,0 и 4,0. Также, для того чтобы не повредить перфоранты, выполняли абдоминопластику только после липосакции.

Средний возраст пациентов составил $34,6 \pm 8,5$ года, в группе 1 - $32,5 \pm 9,3$ года, в группе 2 - $35,7 \pm 11,2$ года, ($M \pm m$) где M - среднее арифметическое, а m - ошибка среднего арифметического. Группы исследования были сопоставимы по половозрастному составу и антропометрическим показателям.

Сравнивали частоту развития осложнений в послеоперационном периоде. Также оценивали выраженность болевого синдрома у пациентов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценивали также длительность пребывания пациентов в стационаре после операции.

Спустя 3 месяца после выполнения операции был проведен опрос пациентов, по результатам которого изучали распределение субъективных оценок, свидетельствующих об удовлетворенности больных итогом хирургического лечения (по градациям «Отлично», «Хорошо», «Удовлетворительно», «Неудовлетворительно»).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с по-

мощью программы Statsoft STATISTICA 10. На заключительном этапе работы был проведен поиск взаимосвязей между показателями, характеризующими эффективность хирургического лечения (длительность госпитализации и частота осложнений в послеоперационном периоде), исходными характеристиками больных (наличие ожирения у пациента) и техникой выполнения вмешательства (длина разреза, тип пластики и СФС). Был выполнен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена.

Было получено информированное согласие на предложенное лечение у всех больных. Комиссией по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» установлено, что проведенное исследование не противоречит основным биоэтическим нормам (протокол заседания № 1 от 25.01.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При осмотре области операции у всех пациентов было установлено отсутствие признаков отека. Состояние больных на протяжении всего периода лечения оставалось удовлетворительным. Анализ динамики показателя, характеризующего выраженность болевых ощущений у всех пациентов, включенных в исследование, показал, что в обеих группах в течение всего периода наблюдения происходило уменьшение показателя шкалы ВАШ (таблица 1).

Таблица 1. Значения показателей оценки болевого синдрома по ВАШ, баллы ($M \pm m$).
Table 1. Values of pain syndrome assessment indicators according to VAS, points ($M \pm m$).

Срок после операции, ч	Группа 1 (группа сравнения) (n=45)	Группа 2 (основная группа) (n=55)
4	$4,7 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,4^*$
12	$4,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3^*$
24	$3,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3^*$
36	$2,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно показателя группы 1

При этом во все сроки исследования от 4 до 36 ч после операции значение данного параметра в группе 2 было статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе 1, то есть выраженность болевых ощущений в группе больных, которым было выполнено СФС, была ниже, чем в группе сравнения.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода в качестве наиболее частого была

диагностирована серома - 10 случаев (22,2%), в то время как во второй группе наблюдалось только 2 случая серомы (3,6%), то есть частота ее возникновения была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (3,6%) (рис. 1).

Длительность стационарного лечения у пациентов группы 2 составила $2,40 \pm 0,53$ сут, что было достоверно меньше ($p < 0,05$) соответствующего показателя в группе 1 ($3,85 \pm 0,45$ сут).

Частота возникновения рубцовых изменений кожи в области проведения операции была на уровне 15,6% в группе сравнения (7 случаев), тог-

да как у пациентов, у которых было осуществлено СФС, величина этого показателя была значительно меньше ($p < 0,05$) - 5,4% (3 случая).

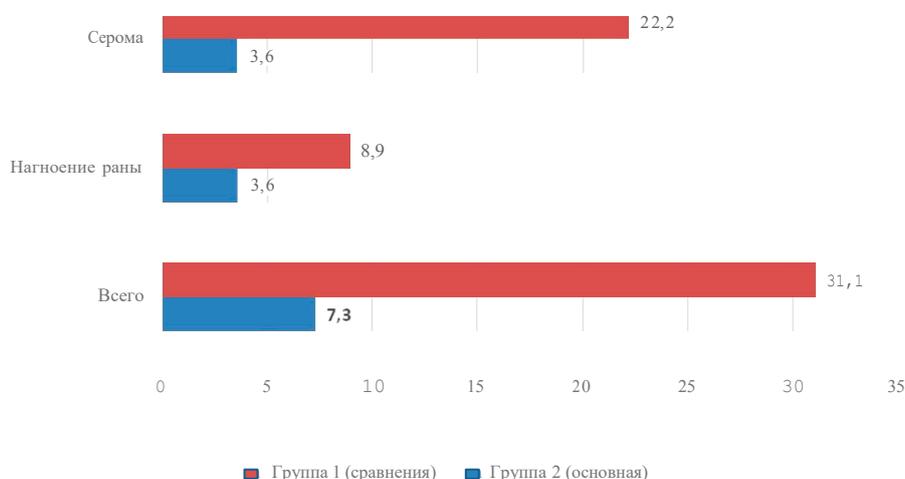


Рис. 1. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде

Fig. 1. Incidence of complications in the early postoperative period

Результаты субъективной оценки больными выполненной им абдоминопластики показали, что у пациентов, которым при выполнении операции

осуществлялось СФС, удовлетворенность произведенной операцией была выше, чем в группе сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Удовлетворенность лечением пациентов, включенных в исследование.

Table 2. Satisfaction with treatment of patients included in the study.

Оценка результата лечения	Группа 1 (группа сравнения) (n=45)		Группа 2 (основная группа) (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отлично	8	17,8	29	52,7*
Хорошо	11	24,4	20	36,4*
Удовлетворительно	20	44,5	6	10,9*
Неудовлетворительно	6	13,3	-	-

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы сравнения (кр. χ^2)

В частности, в основной группе выше была доля «отличных» оценок, в то же время в основной группе достоверно ниже ($p < 0,05$) было относительное количество «удовлетворительных» оценок результатов выполненного хирургическо-

го лечения. Результаты корреляционного анализа показали наличие ряда статистически значимых ассоциаций между исследуемыми параметрами. Рассчитанные коэффициенты корреляции Спирмена приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа (коэффициенты корреляции Спирмена, R, p).

Table 3. Results of correlation analysis (Spearman correlation coefficients, R, p).

Показатели	Длительность госпитализации	Частота осложнений
Размер грыжи	0,33 ($p=0,022$)	0,41 ($p=0,032$)
Ожирение	0,52 ($p < 0,001$)	0,47 ($p=0,002$)
Длина разреза	0,44 ($p=0,015$)	0,38 ($p=0,020$)
Тип пластики	0,34 ($p=0,041$)	0,32 ($p=0,016$)
Сохранение фасции Скарпа	-0,44 ($p < 0,001$)	-0,47 ($p=0,003$)

Выявленные связи были положительными, умеренной силы. Так, установлено, что длительность госпитализации у обследуемых пациентов была статистически значимо положительно связана с такими характеристиками, как размер грыжи ($R=0,33$), наличие ожирения (грыжи ($R=0,52$), длина разреза ($R=0,44$). Также длительность выполнения операции зависела от типа пластики. Частота послеоперационных осложнений была напрямую связана с этими факторами и положительно коррелировала с размером грыжи ($R=0,41$), наличием ожирения ($R=0,47$), длиной разреза ($R=0,38$), типом пластики ($R=0,32$). Следует отметить, что как длительность госпитализации, так и частота послеоперационных осложнений, отрицательно коррелировали с СФС, значения коэффициента корреляции Спирмена составили соответственно $-0,44$ и $-0,47$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтвердили преимущества использования предложенного подхода в реконструктивной хирургии передней брюшной стенки в сочетании с абдоминопластикой и липосакцией, заключающегося в СФС. Установлено, что применение такого подхода способствует менее выраженным проявлениям болевого синдрома, уменьшению частоты послеоперационных осложнений, снижению койко-дня, частоты возникновения рубцовых деформаций кожи. Также у прооперированных пациентов отмечен более высокий уровень субъективной оценки результатов хирургического лечения. Очевидно, основной причиной отмеченных осложнений при выполнении реконструктивных операций в сочетании с абдоминопластикой является повышенная травматизация тканей при выполнении операции.

Полученные нами данные в значительной степени согласуются с результатами, представленными в сообщениях других авторов [17; 20; 21]. Так, в работе Repo O. et al. (2023) была выполнена оценка преимуществ СФС у пациентов с массивной потерей массы тела после бариатрических операций. В работу были включены 202 пациента, из них 149 была проведена традиционная абдоминопластика и 53 пациенткам – абдоминопластика с СФС. В качестве первичной конечной точки авторы использовали частоту возникновения серомы, в то время как вторичные конечные точки включали объем отделяемого по дренажу, длительность госпитализации, частоту развития осложнений и необходимость переливания крови [17].

Авторы установили, что применение методики СФС было статистически значимо ассоциировано со снижением частоты возникновения серомы (9,4% против 26,2%, $p = 0,011$) и сокращени-

ем средней продолжительности дренирования ($3,7 \pm 2,4$ дня против $5,3 \pm 3,2$ дня, $p = 0,025$). У пациентов группы СФС наблюдалась тенденция к снижению объема отделяемого по дренажу ($214,1 \pm 162,2$ мл против $341,9 \pm 480,5$ мл, $p = 0,060$), а также к сокращению длительности пребывания пациентов в стационаре. Частота других осложнений в группах статистически значимо не различалась. Многофакторный анализ не выявил какие-либо значимые факторы, ассоциированные с образованием серомы или развитием осложнений в месте хирургического вмешательства [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве исследований сообщалось о снижении общего объема отделяемого по дренажу, сокращении продолжительности периода дренирования и сокращении срока пребывания в стационаре [18; 22; 23].

Таким образом, проведенное исследование, а также данные других авторов, подтверждают, что СФС на апоневрозе мышц передней брюшной стенки повышает эффективность и безопасность абдоминопластики в реконструктивной хирургии передней брюшной стенки.

ВЫВОДЫ

1. СФС способствует улучшению результатов реконструктивных оперативных вмешательств на передней брюшной стенке в сочетании с абдоминопластикой и липосакцией, что обусловлено снижением болевых ощущений, частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде, уменьшением длительности госпитализации.

2. Использование апробированного в работе технического подхода при выполнении абдоминопластики с СФС сопровождается меньшей частотой возникновения рубцовых деформаций кожи и повышением уровня субъективной оценки пациентами результатов хирургического лечения.

3. СФС при выполнении реконструктивных оперативных вмешательств на передней брюшной стенке в сочетании с абдоминопластикой является статистически значимым фактором, влияющим на длительность госпитализации и частоту послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. De Paep K., Van Campenhout I., Van Cauwenberge S., Dillemans B. Post-bariatric Abdominoplasty: Identification of Risk Factors for Complications. *Obes Surg.* 2021 Jul;31(7):3203-3209. doi:10.1007/s11695-021-05383-0.

2. Адамян Р. Т., Велиханов Р. Р., Даштоян Г. Э. Хирургические аспекты лечения грыж передней брюшной стенки в сочетании с абдоминоптозом. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019;4:50-53. doi:10.17116/plast.hirurgia201904150.
3. Bertheuil N., Mocquard C., Bekara F., Watier E., Bergeat D. Is Abdominoplasty and Concomitant Laparoscopic Umbilical Hernia Repair Feasible by a Plastic Surgeon? *Aesthet Surg J*. 2019 Oct 15;39(11):NP448-NP451. doi:10.1093/asj/sjz104.
4. Olmi S., Uccelli M., Cesana G. C., Oldani A., Giorgi R, De Carli S. M., Ciccarese F., Villa R. Laparoscopic Abdominal Wall Hernia Repair. *JLSLS*. 2020 Jan-Mar;24(1):e2020.00007. doi: 10.4293/JLSLS.2020.00007.
5. Dutot M. C., Serror K., Al Ameri O., Chaouat M., Mimoun M., Boccara D. Improving Safety after Abdominoplasty: A Retrospective Review of 1128 Cases. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Aug;142(2):355-362. doi: 10.1097/PRS.0000000000004572.
6. Chang C. J. Endoscopic-Assisted Abdominoplasty. *Clin Plast Surg*. 2023 Jan;50(1):163-170. doi:10.1016/j.cps.2022.08.008.
7. Махмудов С. Б., Бабажанов А. С., Абдурахманов Д. Ш. Критерии выбора пластики у больных послеоперационными вентральными грыжами и абдоминоптозом. *Достижения науки и образования*. 2022;5(85):40-45.
8. Тимербулатов М. В., Шорнина А. С., Ибрагимов Д. Р. Сочетание гернио- и абдоминопластики: основные аспекты и современный взгляд на симультанные операции. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022;17(97):65-70.
9. Parker S. G., Wood C. P. J., Butterworth J. W., Boulton R. W., Plumb A. A. O., Mallett S., Halligan S., Windsor A. C. J. 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 Apr;22(2):215-226. doi:10.1007/s10029-017-1718-4.
10. 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 Jun;207(6):980-8. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.030
11. Tamer T. M., El Tantawy M. M., Brussevich A., Nebalueva A., Novikov A., Moskalenko I. V., Abu-Serie M. M., Hassan M. A., Ulasevich S., Skorb E. V. Functionalization of chitosan with poly aromatic hydroxyl molecules for improving its antibacterial and antioxidant properties: Practical and theoretical studies. *Int J Biol Macromol*. 2023 Apr 15;234:123687. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123687.
12. Inforzato H. C. B., Garcia E. B., Montano-Pedroso J. C., Rossetto L. A., Ferreira L. M. Anchor-Line Abdominoplasty with Scarpa Fascia Preservation in Postbariatric Patients: A Comparative Randomized Study. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 Apr;44(2):445-452. doi: 10.1007/s00266-019-01547-7.
13. Eltantawy M., Elshobaky A., Thabet W., Emile S., El-Said M., Elshobaky M., Mahmoud S. Hernio-abdominoplasty with or without Scarpa's Fascia Preservation for Ventral Hernia and Abdominal Wall Deformity. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Jul 5;7(7):e2302. doi: 10.1097/GOX.0000000000002302.
14. Grotting J. C., Saheb-Al-Zamani M. Discussion: Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast. Reconstr. Surg*. 2019;144(4):854-856.
15. Erfan M. A., Nasser S., Wardany I. E., Zaazou M. M. T. Ventral hernia repair in conjunction with LIPO-ABDOMINOPLASTY in overweight patients: A comprehensive approach. *Int Wound J*. 2023 May;20(5):1558-1565. doi:10.1111/iwj.14011.
16. Valdoleiros S. R., Furtado I., Silva C., Correia Gonçalves I., Santos Silva A., Vasconcelos O., Aboim Horta A., Vasconcelos A. L., Xará S., Gonçalves M. J., Araújo Abreu M., Sarmiento-Castro R. Guideline for the Treatment and Prevention of Infections Associated with Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Diseases. *Acta Med Port*. 2021 Jun 1;34(6):469-483. doi:10.20344/amp.15625.
17. Repo O., Oranges C. M., di Summa P. G., Uusalo P., Anttinen M., Giordano S. Scarpa Fascia Preservation to Reduce Seroma Rate on Massive Weight Loss Patients Undergoing Abdominoplasty: A Comparative Study. *J. Clin. Med*. 2023;12:636. doi:10.3390/jcm12020636.
18. Costa-Ferreira A., Rebelo M., Silva A., Váscenez L.O., Amarante J. Scarpa fascia preservation during abdominoplasty: randomized clinical study of efficacy and safety. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Mar;131(3):644-651. doi:10.1097/PRS.0b013e31827c704b.
19. Mossaad B. M., Frame J. D. Medial advancement of infraumbilical Scarpa's fascia improves waistline definition in «Brazilian» abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Feb;37(1):3-10. doi:10.1007/s00266-012-0004-1
20. Whiteman D., Miotto G. C. Abdominoplasty with Scarpa's Fascia Advancement Flap to Enhance the Waistline. *Aesthet Surg J*. 2016 Jul;36(7):852-7. doi:10.1093/asj/sjv254.
21. Marchica P., Costa A. L., Brambullo T., Marini M., Masciopinto G., Gardener C., Grigatti M., Bassetto F., Vindigni V. Retrospective Analysis of Predictive Factors for Complications in Abdominoplasty in Massive Weight Loss Patients.

Aesthetic Plast Surg. 2023 Aug;47(4):1447-1458. doi:10.1007/s00266-022-03235-5.

22. Friedman T., Coon D., Kanbour-Shakir A., Michaels J. 5th, Rubin J. P. Defining the lymphatic system of the anterior abdominal wall: an anatomical study. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Apr;135(4):1027-1032. doi:10.1097/PRS.0000000000001136.

23. Tourani S. S., Taylor G. I., Ashton M. W. Scarpa Fascia Preservation in Abdominoplasty: Does It Preserve the Lymphatics? *Plast Reconstr Surg.* 2015 Aug;136(2):258-262. doi:10.1097/PRS.0000000000001407.

REFERENCES

1. De Paep K., Van Campenhout I., Van Cauwenberge S., Dillemans B. Post-bariatric Abdominoplasty: Identification of Risk Factors for Complications. *Obes Surg.* 2021 Jul;31(7):3203-3209. doi:10.1007/s11695-021-05383-0.

2. Adamyan R. T., Velikhanov R. R., Dashtoyan G. E. Surgical aspects of the treatment of anterior abdominal wall hernias in combination with abdominoptosis. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019;4:50-53 (In Russ.). doi: 10.17116/plast.hirurgia201904150

3. Bertheuil N., Mocquard C., Bekara F., Watier E., Bergeat D. Is Abdominoplasty and Concomitant Laparoscopic Umbilical Hernia Repair Feasible by a Plastic Surgeon? *Aesthet Surg J.* 2019 Oct 15;39(11):NP448-NP451. doi:10.1093/asj/sjz104.

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

5. Dutot M. C., Serror K., Al Ameri O., Chaouat M., Mimoun M., Boccara D. Improving Safety after Abdominoplasty: A Retrospective Review of 1128 Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Aug;142(2):355-362. doi:10.1097/PRS.00000000000004572.

6. Chang C. J. Endoscopic-Assisted Abdominoplasty. *Clin Plast Surg.* 2023 Jan;50(1):163-170. doi:10.1016/j.cps.2022.08.008.

7. Makhmudov S. B., Babazhanov A. S., Abdurakhmanov D. Sh. Criteria for choosing plastic surgery in patients with postoperative ventral hernias and abdominoptosis. *Achievements of Science and Education.* 2022;5(85):40-45. (In Russ.).

8. Timerbulatov M. V., Shornina A. S., Ibragimov D. R. Combination of hernia and abdominoplasty: main aspects and modern view of simultaneous operations. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2022;17(97):65-70. (In Russ.).

9. Parker S. G., Wood C. P. J., Butterworth J. W., Boulton R. W., Plumb A. A. O., Mallett S., Halligan S., Windsor A. C. J. 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 Apr;22(2):215-226. doi:10.1007/s10029-017-1718-4.

10. 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 Jun;207(6):980-8. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.030

11. Tamer T. M., El Tantawy M. M., Brussevich A., Nebalueva A., Novikov A., Moskalenko I. V., Abu-Serie M. M., Hassan M. A., Ulasevich S., Skorb E. V. Functionalization of chitosan with poly aromatic hydroxyl molecules for improving its antibacterial and antioxidant properties: Practical and theoretical studies. *Int J Biol Macromol.* 2023 Apr 15;234:123687. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.123687.

12. Inforzato H. C. B., Garcia E. B., Montano-Pedroso J. C., Rossetto L. A., Ferreira L. M. Anchor-Line Abdominoplasty with Scarpa Fascia Preservation in Postbariatric Patients: A Comparative Randomized Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Apr;44(2):445-452. doi: 10.1007/s00266-019-01547-7.

13. Eltantawy M., Elshobaky A., Thabet W., Emile S., El-Said M., Elshobaky M., Mahmoud S. Hernio-abdominoplasty with or without Scarpa's Fascia Preservation for Ventral Hernia and Abdominal Wall Deformity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Jul 5;7(7):e2302. doi:10.1097/GOX.00000000000002302.

14. Grotting J. C., Saheb-Al-Zamani M. Discussion: Abdominoplasty in the overweight and obese population: outcomes and patient satisfaction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 144(4):854–856.

15. Erfan M. A., Nasser S., Wardany I. E., Zaazou M. M. T. Ventral hernia repair in conjunction with LIPO-ABDOMINOPLASTY in overweight patients: A comprehensive approach. *Int Wound J.* 2023 May;20(5):1558-1565. doi:10.1111/iwj.14011.

16. Valdoleiros S. R., Furtado I., Silva C., Correia Gonçalves I., Santos Silva A., Vasconcelos O., Aboim Horta A., Vasconcelos A. L., Xará S., Gonçalves M. J., Araújo Abreu M., Sarmiento-Castro R. Guideline for the Treatment and Prevention of Infections Associated with Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Diseases. *Acta Med Port.* 2021 Jun 1;34(6):469-483. doi:10.20344/amp.15625.

17. Repo O., Oranges C. M., di Summa P. G., Uusalo P., Anttinen M., Giordano S. Scarpa Fascia Preservation to Reduce Seroma Rate on Massive Weight Loss Patients Undergoing Abdominoplasty: A Comparative Study. *J. Clin. Med.* 2023;12:636. doi:10.3390/jcm12020636.

18. Costa-Ferreira A., Rebelo M., Silva A., Váscenez L. O., Amarante J. Scarpa fascia preservation during abdominoplasty: randomized

clinical study of efficacy and safety. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Mar;131(3):644-651. doi:10.1097/PRS.0b013e31827c704b.

19. Mossaad B. M., Frame J. D. Medial advancement of infraumbilical Scarpa's fascia improves waistline definition in «Brazilian» abdominoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Feb;37(1):3-10. doi:10.1007/s00266-012-0004-1

20. Whiteman D., Miotto G. C. Abdominoplasty with Scarpa's Fascia Advancement Flap to Enhance the Waistline. *Aesthet Surg J.* 2016 Jul;36(7):852-7. doi:10.1093/asj/sjv254.

21. Marchica P., Costa A. L., Brambullo T., Marini M., Masciopinto G., Gardener C., Grigatti M., Bassetto F., Vindigni V. Retrospective

Analysis of Predictive Factors for Complications in Abdominoplasty in Massive Weight Loss Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Aug;47(4):1447-1458. doi:10.1007/s00266-022-03235-5.

22. Friedman T., Coon D., Kanbour-Shakir A., Michaels J. 5th, Rubin J. P. Defining the lymphatic system of the anterior abdominal wall: an anatomical study. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Apr;135(4):1027-1032. doi:10.1097/PRS.0000000000001136.

23. Tourani S. S., Taylor G. I., Ashton M. W. Scarpa Fascia Preservation in Abdominoplasty: Does It Preserve the Lymphatics? *Plast Reconstr Surg.* 2015 Aug;136(2):258-262. doi:10.1097/PRS.0000000000001407.

ОСОБЕННОСТИ КОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Штыгашева О. В.¹, Агеева Е. С.², Первова Е. Н.¹, Назар О. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, Абакан, Республика Хакасия, Россия

²Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

For correspondence: Ageeva E.S., MD, the Head of the Department of Medical Biology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

Information about authors:

Shtygasheva O. V., <http://orcid.org/0000-0002-5522-1148>

Ageeva E. S., <http://orcid.org/0000-0003-3770-2965>

Pervova E. N., <https://orcid.org/0000-0001-5788-9646>

Nazar O. A., <https://orcid.org/0000-0002-9116-6473>

РЕЗЮМЕ

Анализ причин смерти у пациентов с COVID-19 демонстрирует усиление действия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Целью исследования являлось сопоставление факторов риска в дебюте острого инфаркта миокарда SARS-CoV-2-позитивных и SARS-CoV-2-негативных пациентов. Материал и методы. Рассмотрели данные 212 пациентов с подтвержденным острым инфарктом миокарда (женщин 71, мужчин 141 в возрасте от 38 до 91 года). В 1-ю группу вошли пациенты, перенесшие COVID-19 в период до 6 месяцев, предшествующий острому инфаркту миокарда (ОИМ) (n=81, средний возраст 64±8,2 г.). В группу сравнения - больные ОИМ с отрицательным статусом инфицирования SARS-CoV-2 (n=131, средний возраст - 63±11,6 г.). Результаты. Все пациенты имеют сходные факторы риска развития ОИМ, их частота и экспрессия различалась в зависимости от статуса инфицирования и пола. ОИМ у мужчин в 2 раза чаще развивался в первые четыре недели после COVID-19, а у женщин - отсроченно. Семейный анамнез преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза чаще выявлялся у женщин (15,4%), чем у мужчин (5,5 %) среди SARS-CoV-2-позитивных пациентов, а в группе сравнения в 1,5 раза чаще у мужчин. Среди SARS-CoV-2-позитивных мужчин дислипидемия чаще была неклассифицируемая (76,4 и 57,7%), у женщин 2а тип (30,8 и 9,1 %). Женщины с ОИМ, перенесшие COVID-19, чаще имели ожирение (57,6%). Манифестация сахарного диабета 2 типа (СД 2) и ОИМ установлена у 12,6% женщин и 20,5% мужчин, при SARS-CoV-2 до дебюта ОИМ, СД 2 был чаще у женщин (42,2%), чем у мужчин (11,3%). Курящих пациентов с COVID-19 (24,6%) меньше по сравнению с группой сравнения (42,0%). Заключение. Установлены признаки полового диморфизма факторов риска развития ОИМ и их особенности в зависимости от статуса инфицирования пациентов SARS-CoV-2, предшествующего инфаркту миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, SARS-CoV-2-инфекция, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

THE FEATURES OF CONVENTIONAL RISK FACTORS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH COVID-19

Shtygasheva O. V.¹, Ageeva E. S.², Pervova E. N.¹, Nazar O. A.¹

¹Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

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

SUMMARY

An analysis of the causes of death in patients with COVID-19 shows an increase in the effect of traditional risk factors for cardiovascular disease. The aim of the study was to compare risk factors at the onset of acute myocardial infarction in SARS-CoV-2-positive and SARS-CoV-2-negative patients. Material and methods. We reviewed data from 212 patients with confirmed acute myocardial infarction (71 women, 141 men, aged 38 to 91 years). The first group included patients who had COVID-19 up to 6 months prior to AMI (n=81, mean age 64±8.2 years). The comparison group included AMI patients with a negative SARS-CoV-2 infection status (n=131, mean age - 63±11.6 years). Results. All patients have similar risk factors for AMI, their frequency and expression differed depending on the status of infection and gender. AMI in men was 2 times more likely to develop in the first four weeks after COVID-19, and in women it was delayed. A family history of premature CVD was detected 3 times more often in women (15.4%) than in men (5.5%) among SARS-CoV-2-positive patients, in the comparison group 1.5 times more often in men. Among SARS-CoV-2-positive men, dyslipidemia was more often unclassified

(76.4% and 57.7%), in women type 2a (30.8% and 9.1%). Women with AMI who had COVID-19 were more likely to be obese (57.6%). The manifestation of DM 2 and AMI was established in 12.6% of women and 20.5% of men, with SARS-CoV-2 before the onset of AMI, DM 2 was more common in women (42.2%) than in men (11.3%). There are fewer smoking patients with COVID-19 (24.6%) compared to the comparison group (42.0%). Conclusion. The signs of sexual dimorphism of risk factors for the development of AMI and their characteristics depending on the status of SARS-CoV-2 infection in patients preceding myocardial infarction were established.

Key words: acute myocardial infarction, SARS-CoV-2 infection, risk factors for cardiovascular disease

Большинство смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Ежегодно умирают около 12 млн. человек [1; 2]. Дестабилизация ИБС приводит к развитию острого коронарного синдрома (ОКС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3]. Пандемия COVID-19 продемонстрировала причинно-следственную связь между перенесенной вирусной инфекцией и значительным риском развития ОКС как у пациентов с предшествующим кардиологическим анамнезом, так и без него [4-6]. В большинстве исследований ССЗ основными факторами риска являются пол, возраст, семейный анамнез преждевременного развития острых ССЗ, признаки сочетанных метаболических проявлений (артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гипергликемия) и курение, а ключевым независимым предиктором летальных исходов при COVID-19 – коморбидность [7; 8]. Нарушения в системе гемостаза, системный воспалительный ответ у пациентов с COVID-19 и атеросклерозом при ОИМ оказывают значимое влияние на клиническое течение заболевания и прогноз [4; 9; 10].

Целью исследования являлось сопоставление факторов риска в дебюте острого инфаркта миокарда SARS-CoV-2-позитивных и SARS-CoV-2-негативных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ медицинских карт госпитального контингента пациентов ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской», отобранных случайным методом, на основании систематического построения выборки (50% от ежегодно среднего числа больных ОИМ (n=427) за 2018-2020 годы). В генеральную совокупность вошло 212 пациентов (71 женщина и 141 мужчина, возраст от 38 до 91 года) с ОИМ в период с 1 февраля по 1 сентября 2021 г. В зависимости от статуса инфицирования SARS-CoV-2 выделены 2 группы (SARS-CoV-2-позитивных и SARS-CoV-2-негативных). В первую вошли пациенты, перенесшие COVID-19 в период до 6 месяцев, предшествующий ОИМ (n=81, средний возраст 64±8,2). В группу сравнения вошли больные ОИМ с отрицательным статусом инфицирования SARS-CoV-2 (n=131, средний возраст - 63,0±11,6 лет).

Протокол исследования (№8) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь) от 06 сентября 2022 г.

Верификация COVID-19 проводилась методами ПЦР (PHK SARS-CoV-2), ИФА (иммуноглобулины классов M, G к SARS-CoV-2). Установлена длительность периодов между COVID-19 в анамнезе и развитием ОИМ, в неделях: до 4; 4-24; более 24. ОИМ подтверждался на основании ≥ 2 из пяти критериев диагностики [11].

Инструменты оценки факторов риска: семейный анамнез преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний, индекс курения (SCORE), фенотипы липидов крови (Frederickson), стратификация индекса массы тела (ИМТ) по ВОЗ (кг/м²). Распределение по возрасту (ВОЗ, 1982 г.): 18-44 лет – молодой возраст; 45-59 лет – средний возраст, 60-74 лет – пожилой возраст; 45-90 лет – старческий возраст; после 90 лет – долгожители.

Оценка уровня глюкозы венозной плазмы, ммоль/л: нормальный (<7,8); повышенный (7,8-11,1); высокий (≥ 11,1). Выделяли документированный СД – диагноз установлен до госпитализации, впервые выявленный СД; другие нарушения углеводного обмена: стресс-индуцированная гипергликемия; нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак.

Статистическая обработка с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 с применением непараметрических методов. Количественные значения представлены в виде относительных переменных (%), как частота проявления признака. Для сравнения различий между группами использовали критерий Пирсона (χ^2), различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При случайном отборе пациентов генеральной совокупности с ОИМ соотношение мужчин и женщин составило 2:1. Численность женщин преобладала в сравнении с мужчинами в пожилом (на 8,0 %) и старческом (на 21,3 %) возрасте, а численность мужчин - в среднем возрасте. Подобная закономерность имела среди пациентов обеих когорт, вне зависимости от статуса инфицирования (Рис. 1).

Максимальная продолжительность времени между заболеваниями в когорте пациентов с ОИМ, перенесших COVID-19, составила 24-32 недели. У каждого второго пациента (42,0%) ОИМ произошёл в ближайшие 4 недели, у 46,9% больных в последующий период (4-24 недели). Симультанное развитие ОИМ на фоне COVID-19 зафиксировано у 7,4 % пациентов. ОИМ спустя ≥ 6 месяцев после COVID-19 – в 11,1 % случаев. ОИМ у мужчин в два раза чаще, чем у женщин развивался в первые четыре недели после COVID-19 (49,1 и 26,9 %, соответственно $p < 0,05$). У женщин чаще фиксировалось отсроченное влияние с манифестацией фатального сосудистого события в период от 4 до 24 недель (у 57,7 женщин и 41,8 % мужчин, $p < 0,05$).

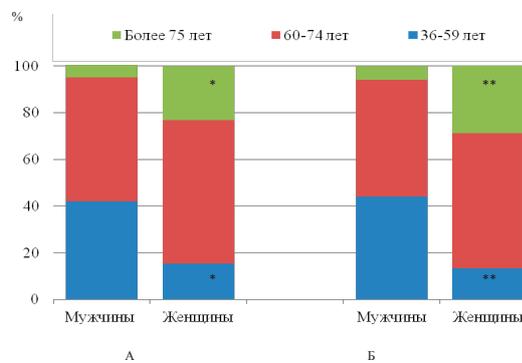


Рис. 1. Структура пациентов с острым инфарктом миокарда по полу и возрасту в зависимости от статуса инфицирования SARS-CoV-2. Примечание: * - уровень статистической значимости между частотой встречаемости среди мужчин и женщин ОИМ, инфицированных SARS-CoV-2 (А, $p < 0,05$); ** - уровень статистической значимости между частотой встречаемости среди мужчин и женщин с ОИМ, неинфицированных SARS-CoV-2 (Б, $p < 0,05$).

Fig. 1. Structure of patients with acute myocardial infarction by sex and age depending on the status of infection with SARS-CoV-2. Note: * - the level of statistical significance between the incidence among men and women of AMI infected with SARS-CoV-2 (A, $p < 0.05$); ** - the level of statistical significance between the frequency of occurrence among men and women with AMI, not infected with SARS-CoV-2 (B, $p < 0.05$).

Семейный анамнез преждевременного развития ССЗ подтверждён у 19,0 % пациентов с ОИМ (21,1 % женщин, 17,7 % мужчин, $p = 0,044$). Среди SARS-CoV-2-позитивных пациентов этот фактор риска в три раза чаще выявлялся у женщин, чем у мужчин (15,4 % и 5,5 %, соответственно, $p = 0,03$), а в группе сравнения наоборот (25,6 % мужчин и 17,7 % женщин, $p = 0,003$). Среди пациентов генеральной совокупности до развития ОИМ о наличии АГ были осведомлены 98,5 %.

Атерогенная дислипидемия фиксировалась у 86,8 % больных ОИМ, чаще неклассифицируемая (62,8 %), но у каждого четвертого (23,6 %) установлен высокий потенциал атерогенности (2а фенотип). Среди SARS-CoV-2-позитивных мужчин чаще, чем у женщин встречалась неклассифицируемая дислипидемия (76,4 и 57,7 %, соответственно, $p < 0,05$), а у женщин 2а тип (30,8 % и 9,1 %, соответственно, $p = 0,004$). В группе сравнения уровень липидов крови с одинаковой частотой повышался у мужчин (58,1 %) и женщин 57,8 % ($p < 0,05$), включая 2а фенотип (у 24,4 % мужчин и 25,5 % женщин).

Приверженность к курению установлена у 35,4 % пациентов с ОИМ. В группе SARS-CoV-2-позитивных пациентов, курящим был каждый четвёртый (25,5 % мужчин и 23,1 % женщин), с индексом курения (ИК) < 15 - 18,2 % мужчин и 15,4 % женщин. Высокий ИК (≥ 15) имели 5,5 % мужчин и 7,7 % женщин. В группе сравнения мужчины курили интенсивнее: ИК ≥ 15 у 31,4 %. Аналогичная тенденция у женщин: 37,8 % курили, ИК ≥ 15 у каждой пятой (20,0 %) (табл. 1).

Экссесс массы тела фиксировался у 58,5 % больных с ОИМ: избыточная масса тела (19,3 %), ожирение (39,2 %) и морбидное ожирение (3,9 %), которое чаще встречалось у женщин. Среди пациентов, перенесших COVID-19, экссесс массы тела имели 54,5 % мужчин, в том числе 36,4 % ожирение. Среди женщин этой когорты достоверно чаще фиксировалось увеличение массы тела (76,8 %), включая ожирение (57,6 %) и ожирение четвёртой степени (11,5 %). В группе сравнения, среди пациентов с ОИМ без COVID-19, частота ожирения у мужчин фиксировалась значительно реже (25,7 %), а у женщин не отличалась от первой группы (57,8 %) (табл. 2).

Нарушение углеводного обмена установлено у 67,5 % пациентов генеральной совокупности с ОИМ (61,7 % мужчин, 78,9 % женщин). Документированный СД 2 типа был у каждого пятого (21,7 %); другие виды нарушения углеводного обмена у каждого третьего (27,8 %) пациента, дебют СД 2 зафиксирован в 17,9 % случаев. СД 2 типа до развития ОИМ был чаще у 42,2 % женщин, чем у 11,3 % мужчин. Эта закономерность фиксируется в обеих когортах, как после инфицирования SARS-CoV-2, так и у пациентов с негативным статусом: СД 2 типа чаще у женщин. Манифестация СД совпала с ОИМ у 12,6 % женщин и 20,5 % мужчин.

Высокий уровень гликемии ($\geq 11,1$ ммоль/л) фиксировался у 16,0 % пациентов с ОИМ, у каждого третьего (27,8 %) гипергликемия была в диапазоне 7,8-11,1 ммоль/л. Женщины достоверно чаще, чем мужчины имели повышенный и высокий уровень глюкозы крови (на 9,0 и 9,5 %

Таблица 1. Частота факторов риска острого инфаркта миокарда у пациентов в зависимости от пола и статуса инфицирования SARS-CoV-2.**Table 1. Incidence of risk factors for acute myocardial infarction in patients according to gender and SARS-CoV-2 infection status.**

Факторы риска	% (n=количество случаев)				
	Все пациенты с ОИМ (n=212)	Инфицированные SARS-CoV-2 (n=81)		Неинфицированные SARS-CoV-2 (n=131)	
		Мужчины (n=55)	Женщины (n=26)	Мужчины (n=86)	Женщины (n=45)
Семейный анамнез преждевременного развития ССЗ					
Отягощен	18,8 (40)	5,5 (3)	15,4 (4) ¹	25,6 (22)	17,7 (11) ²
Не отягощен	27,3 (58)	18,1 (10)	38,4 (10) ¹	25,5 (22)	35,5 (16) ¹
Нет данных	53,7 (114)	76,3 (42)	46,1 (12) ¹	49(42)	40 (18)
Статус курения пациентов					
ИК ≥15	19,4 (41)	5,5 (3)	7,7 (2)	31,4 (27)	20 (9)
ИК <15	14,6 (31)	18,2 (10)	15,4 (4)	12,8 (11)	13,3 (6)
ИК не установлен	1,4 (3)	1,8 (1)	-	-	4,5 (2)
не курит	56,1 (119)	70,9 (39)	69,2 (18)	45,3 (39)	51,1 (23)
нет данных	8,5 (18)	3,6 (2)	7,7 (2)	10,5 (9)	11,1 (5)
Тип атерогенной дислипидемии, Fredrickson					
2а тип	23,6 (50)	9,1 (5)	30,8 (8) ¹	24,4 (21)	25,5 (16)
2b тип	0,5 (1)	1,8 (1)	-	-	-
неклассифицируемая	62,8 (133)	76,4 (42)	57,7 (15) ¹	58,1 (50)	57,8 (26)
не выявлена	13,1 (28)	12,7 (7)	11,5 (3)	17,5 (15)	6,7 (3) ²

Примечание: 1 – уровень статистической значимости ($p < 0,05$) между мужчинами и женщинами, инфицированными SARS-CoV-2, 2 – уровень статистической значимости ($p < 0,05$) между мужчинами и женщинами, неинфицированными SARS-CoV-2.

Note: 1 - level of statistical significance ($p < 0.05$) between men and women infected with SARS-CoV-2, 2 - level of statistical significance ($p < 0.05$) between men and women not infected with SARS-CoV-2.

соответственно) в обеих когортах исследования (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ причин смерти у пациентов с COVID-19 демонстрирует усиление действия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12; 13]. АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий, увеличивая риск развития острых осложнений [3; 4]. Аналогичным эффектом обладает ожирение, а его наличие у больных ИБС способствует прогрессированию заболевания и повышению смертности от фатальных осложнений [3; 14]. Одними из значимых факторов риска развития ССЗ у лиц 45-55 лет являются избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность, тревога и депрессия. У

мужчин отмечена большая встречаемость курения, у женщин - отсутствие и/или низкая физическая активность [15]. У пациентов с ОКС, вне зависимости от наличия СД, гипергликемия связана с худшим прогнозом. При этом гипергликемия может оказаться как повреждающим фактором, так и маркером тяжести и осложнений ОИМ [16].

Проведенное нами сравнительное исследование подтвердило триггерную роль вирусной инфекции с активацией воспаления и повышением потенциала действия факторов, способствующих развитию ОКС у пациентов не только с предшествующим риском, но и без него [4]. Увеличение биологического возраста обладает мультипликативным эффектом в отношении прогрессирования атерогенных процессов, однако у лиц молодого и среднего возраста, семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой смерти от ОИМ ассоциирован

Таблица 2. Частота эксцесса массы тела у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от пола и статуса инфицирования SARS-CoV-2.**Table 2. Incidence of excess body weight in patients with acute myocardial infarction according to gender and SARS-CoV-2 infection status.**

Индекс массы тела, кг/м ²	% (n=количество случаев)				
	Все пациенты с ОИМ, (n=212)	Инфицированные SARS-CoV-2 (n=81)		Неинфицированные SARS-CoV-2 (n=131)	
		Мужчины (n=55)	Женщины (n=26)	Мужчины (n=86)	Женщины (n=45)
<24,9	41,5 (87)	45,5 (25)	23,2 (6) 1	54,6 (47)	20,0 (9) 1
25,0-29,9	19,3 (42)	18,1 (10)	19,2 (5)	19,7 (17)	22,2 (10)
30,0-34,9	29,2 (62)	30,9 (17)	34,6 (9)	22,1 (19)	37,7 (17) 1
35,0-39,9	6,6 (14)	5,5 (3)	11,5 (3) 1	1,2 (1)	15,5 (7) 1
>40,0	3,9 (7)	0	11,5 (3)	2,4 (2)	4,6 (2)

Примечание: 1 – уровень статистической значимости ($p<0,05$) между мужчинами и женщинами, инфицированными SARS-CoV-2, 2 – уровень статистической значимости ($p<0,05$) между мужчинами и женщинами, неинфицированными SARS-CoV-2.

Note: 1 - level of statistical significance ($p<0.05$) between men and women infected with SARS-CoV-2, 2 - level of statistical significance ($p<0.05$) between men and women not infected with SARS-CoV-2.

Таблица 3. Частота нарушения углеводного обмена и гипергликемии среди пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от пола и статуса инфицирования SARS-CoV-2.**Table 3. Incidence of carbohydrate metabolism disorders and hyperglycemia among patients with myocardial infarction depending on gender and SARS-CoV-2 infection status.**

Виды нарушения углеводного обмена	% (n=количество случаев)					
	Все пациенты с ОИМ (n=212)		Инфицированные SARS-CoV-2 (n=81)		Неинфицированные SARS-CoV-2 (n=131)	
	Мужчины (n=141)	Женщины (n=71)	Мужчины (n=55)	Женщины (n=26)	Мужчины (n=86)	Женщины (n=45)
СД в анамнезе	11,3 (16)	42,2 (30)	14,5 (8)	53,9 (14) 1	9,4 (8)	35,5 (16) 2
Дебют СД	20,5 (29)	12,6 (9)	20,0 (11)	19,2 (5)	20,9 (18)	8,9 (4) 2
Др. виды нарушения углеводного обмена	30 (42)	24 (17)	25,5 (14)	7,7 (2)	32,5 (28)	33,3 (15)
Уровень глюкозы, ммоль/л						
Менее 7,8	62,4 (88)	44 (31)	67,3 (37)	34,6 (9) 1	59,3 (51)	49,0 (22)
7,8-11,1	25 (35)	34 (24)	21,8 (12)	34,6 (9)	26,7 (23)	33,3 (15) 2
Более 11,1	13 (18)	22,5 (16)	10,9 (6)	30,8 (7) 1	14,0 (12)	17,7 (8)

Примечание: 1 – уровень статистической значимости ($p<0,05$) между мужчинами и женщинами, инфицированными SARS-CoV-2, 2 – уровень статистической значимости ($p<0,05$) между мужчинами и женщинами, неинфицированными SARS-CoV-2.

Note: 1 - level of statistical significance ($p<0.05$) between men and women infected with SARS-CoV-2, 2 - level of statistical significance ($p<0.05$) between men and women not infected with SARS-CoV-2.

с повышенным риском развития аналогичных заболеваний [17]. Доказано отрицательное воздействие курения на развитие атеросклероза, ИБС и ОИМ в зависимости от длительности привычки

и количества сигарет, выкуриваемых ежедневно [18; 19]. Некоторые результаты позволяют предположить неисследованное действие никотина в отношении COVID-19 [20]. В нашей работе уста-

новлен определённый парадокс: частота курения среди пациентов с ОИМ после COVID-19 (24,6 %) достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с когортой сравнения без COVID-19 (42,0 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты имеют сходные конвенционные факторы риска развития ОИМ, но их частота и экспрессия различалась в зависимости от статуса инфицирования и пола. ОИМ у мужчин в 2 раза чаще развивался в первые четыре недели после COVID-19, а у женщин фиксировалось отсроченное влияние фактора. Отягощённый семейный анамнез в 3 раза чаще выявлялся у женщин (15,4 %), чем у мужчин (5,5 %) среди SARS-CoV-2-позитивных пациентов, а в когорте сравнения в 1,5 раза чаще у мужчин. Среди SARS-CoV-2-позитивных мужчин чаще встречалась дислипидемия неклассифицируемая (76,4 и 57,7 %), а у женщин 2а тип (30,8 и 9,1 %). У женщин перенесших COVID-19 чаще встречается ожирение (57,6 %), включая четвёртую степень (11,5 %). Манифестация СД совпала с ОИМ у 12,6 % женщин и 20,5 % мужчин, но СД 2 типа до развития ОИМ был чаще у женщин (42,2 %), чем у мужчин (11,3 %) в обеих когортах по статусу инфицирования SARS-CoV-2. Число курящих пациентов в группе после COVID-19 (24,6 %) достоверно ниже по сравнению с когортой сравнения (42,0 %). Установлены элементы полового диморфизма в частоте факторов риска развития ОИМ и особенности, обусловленные предшествующим статусом инфицирования пациентов COVID-19 в пределах ближайших 6 месяцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубовая А. В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):75-81. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-5-75-81.
2. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Михайловская Т. В., Яковлева Н. Д., Сафронов М. А., Харламова Я. И. Потенциальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(2):133-139. doi:10.36425/rehab34080.
4. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688-699. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-69.
5. Qureshi A. I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghighi A., Ciccone A., Gomez C. R., Gurkas E., Hsu C. Y., Jani V., et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int. J. Stroke*. 2020;15:540-554. doi:10.1177/1747493020923234.
6. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Wang D., Mao L., Jin H., Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020;5:279-284. doi:10.1136/svn-2020-000431.
7. Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M., Yu H., Tian D. S., Wang W. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke*. 2020;51:2219-2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.
8. Qureshi A. I., Chaudhry S. A., Sapkota B. L., Rodriguez G. J., Suri M. F. Discharge destination as a surrogate for Modified Rankin Scale defined outcomes at 3- and 12-months poststroke among stroke survivors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012;93:1408.e1-1413.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2012.02.032.
9. Макацария А. Д., Слуханчук Е. В., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Третьякова М. В., Цибизова В. И., Шкода А. С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Гри Ж.-К., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. *Вестник РАМН*. 2020;75(4):306-317. doi: 10.15690/vramn1368.
10. Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Бернс С. А. и соавт. Ранние маркеры сердечно-сосудистого риска у женщин с наследственной отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. *Кардиология*. 2018;58(6):51-60. doi:10.18087/cardio.2018.6.10133.
11. Абугов С. А., Алесян Б. Г., Архипов М. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020*. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
12. Стронгин Л. Г., Бушуева А. В., Починка И. Г. и др. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома. *Медицинский альманах*. 2018;4(55):174-7. doi:10.21145/2499-9954-2018-4-174-177.
13. Гумеров Р. М., Гареева Д. Ф., Давтян П. А., Рахимова Р. Ф., и др. Предикторные сыво-

роточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4456. doi:10.15829/1560-4071-2021-4456.

14. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая практика. 2020;11(3):75-84. doi:10.17816/clinpract34284.

15. Баширов Н. Х. Маркеры факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(3):78-84. doi:10.38109/2225-1685-2020-3-78-84.

16. Коротина М. А., Починка И. Г., Фролов А. А., и др. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4239. doi:10.15829/1560-4071-2021-4239.

17. Oxley T. J., Mocco J., Majidi S., Kellner C. P. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.

18. Остроумова О. Д., Копченков И. И., Гусева Т. Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):111-121. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121

19. Poudel R., Daniels L. B., DeFilippis A. P., Hamburg N. M., et al. Smoking is associated with increased risk of cardiovascular events, disease severity, and mortality among patients hospitalized for SARS-CoV-2 infections. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0270763. doi:10.1371/journal.pone.0270763.

20. Пырочкин В. М., Мирончик Е. В., Глуткина Н. В., Ковтун А. В. Инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

REFERENCES

1. Dubovaya A. V. Modern approaches to assessing the quality of life of children with arrhythmias. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):75-81. (in Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2016-61-5-75-81.

2. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. et al. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.

3. Mikhailovskaya T. V., Yakovleva N. D., Safronov M. A., Kharlamova Ya. I. Potential impact of COVID-19 on the cardiovascular system. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(2):133-139. (in Russ.). doi:10.36425/rehab34080.

4. Bubnova M. G., Aronov D. M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonology*. 2020;30(5):688-699. (in Russ.). doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-69.

5. Qureshi A. I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghighi A., Ciccone A., Gomez C. R., Gurkas E., Hsu C. Y., Jani V., et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int. J. Stroke*. 2020;15:540-554. doi:10.1177/1747493020923234.

6. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Wang D., Mao L., Jin H., Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020;5:279-284. doi:10.1136/svn-2020-000431.

7. Qin C., Zhou L., Hu Z., Yang S., Zhang S., Chen M., Yu H., Tian D. S., Wang W. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke*. 2020;51:2219-2223. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030365.

8. Qureshi A. I., Chaudhry S. A., Sapkota B. L., Rodriguez G. J., Suri M. F. Discharge destination as a surrogate for Modified Rankin Scale defined outcomes at 3- and 12-months poststroke among stroke survivors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012;93:1408.e1-1413.e1. doi:10.1016/j.apmr.2012.02.032.

9. Makatsaria A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., et al. COVID-19, haemostasis disorders and the risk of thrombotic complications. *Bulletin of RAMN*. 2020;75(4):306-317. (in Russ.). doi: 10.15690/vramn1368.

10. Stryuk R. I., Brytkova Ya. V., Berns S. A. et al. Early markers of cardiovascular risk in women with an inherited burden of cardiovascular disease. *Cardiology*. 2018;58(6):51-60. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2018. 6.10133.

11. Abugov S. A., Alekyan B. G., Arkhipov M. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian journal of cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.

12. Strongin L. G., Bushueva A. V., Pochinka I. G., et al. Diabetes mellitus and hospital mortality at myocardial infarction. Data of the hospital register of acute coronary syndrome. *Medical almanac*. 2018;4(55):174-7. (In Russ.). doi:10.21145/2499-9954-2018-4-174-177.

13. Gumerov R. M., Gareeva D. F., Davtyan P. A., Rakhimova R. F., Musin T. I., Zagidullin Sh. Z., Pushkareva A. E., Plotnikova M. R., Ishmetov V. Sh., Pavlov V. N., Motlokh L. Ya., Zagidullin N. Sh. Predictor serum biomarkers of cardiovascular disease in COVID-19. *Russian journal of cardiology*. 2021;26(S2):445 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4456.
14. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Clinical practice*. 2020;11(3):75–84. (In Russ.). doi:10.17816/clinpract34284.
15. Bashirov N. Kh. Markers of risk factors for the development of cardiovascular diseases. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;(3):78-84, (In Russ.). doi:10.38109/2225-1685-2020-3-78-84.
16. Korotina M. A., Pochinka I. G., Frolov A. A., et al. Glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Russian journal of cardiology*. 2021;26(3):4239. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-4239.
17. Oxley T. J., Mocco J., Majidi S., Kellner C. P. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.
18. Ostroumova O. D., Kopchenov I. I., Guseva T. F. Smoking as a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. Part 2. Benefits of quitting smoking, smoking cessation strategies. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2018;14(1):111-121. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121.
19. Poudel R., Daniels L. B., DeFilippis A. P., Hamburg N. M., et al. Smoking is associated with increased risk of cardiovascular events, disease severity, and mortality among patients hospitalized for SARS-CoV-2 infections. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0270763. doi:10.1371/journal.pone.0270763.
20. Pyrochkin V. M., Mironchik E. V., Glutkina N. V., Kovtun A. V. Myocardial infarction in patients with COVID-19. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Бутырский А. Г., Бутырская И. Б.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Ass-Prof. of the Department of General Surgery, Anesthesiology-Reanimatology and Emergency Medical Aid, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute 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>

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

РЕЗЮМЕ

Цель: дать информацию о стратегии оценки и выбрать варианты лечения заживающих, незаживающих и персистирующих ран. Подготовка раны — это парадигма оптимизации лечения хронических ран. Целостный подход дает возможность понять причины и проблемы лечения, чтобы определить, является ли рана заживляемой, персистирующей или незаживающей. Для заживляемых ран (при адекватном кровоснабжении и причине, которую можно устранить) показан баланс влаги наряду с активной санацией и контролем местной инфекции или воспаления. При персистирующих и незаживающих ранах акцент меняется на комфорт пациента, облегчение боли, контроль запаха, предотвращение инфекции за счет уменьшения количества бактерий на поверхности раны, консервативную обработку шелушения и контроль влажности, включая контроль экссудата. Нынешняя парадигма переформулирована в 10 постулатов, основанных на изучении литературы последних лет (2018-2022) и новых интерпретациях более ранней литературы (2007-2017). Статья предназначена для использования в клинической практике и улучшения результатов лечения пациентов при минимизации затрат.

Ключевые слова: хронические раны, заживление ран, дополнительные методы лечения ран

MODERN PARADIGM OF CHRONIC WOUNDS TREATMENT

Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B.

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

SUMMARY

Goal: to inform about assessment strategies and select treatment options for healing, non-healing and persistent wounds. Wound preparation is a paradigm for optimizing the treatment of chronic wounds. A holistic approach provides the opportunity to examine patient-centered treatment of the cause and problems to determine whether the wound is healable, persistent, or non-healing. For healable wounds (with adequate blood supply and a cause that can be treated), moisture balance is indicated along with active debridement and control of local infection or inflammation. For persistent and non-healing wounds, the emphasis changes to patient comfort, pain relief, odor control, infection prevention by reducing wound surface bacteria, conservative management of desquamation, and moisture control, including exudate control. The current paradigm has been reformulated into 10 statements based on the study of literature over recent years (2018-2022) and new interpretations of earlier literature (2013-2017). The article is intended to translate information into clinical practice and improve patient outcomes at cost minimization.

Key words: chronic wounds, wound healing, complementary wound treatment methods

D. Sakett и соавт. [1] определяют доказательную медицину как «интеграцию индивидуального клинического опыта и наилучших внешних доказательств». Три столпа доказательной медицины включают научные данные, практические результаты и предпочтения пациентов. Они сформулированы в виде 10 постулатов (таб. 1), включенных в современную парадигму подготовки раны (ПР) (рис. 1) – структурированный подход к лечению хронических ран (ХР).

Постулат 1. Лечение причины.

Оптимальная, своевременная диагностика и лечение причины раны являются наиболее важными аспектами ухода за ХР.

Клиницисты должны оценить кровоснабжение голени и стоп, чтобы определить, достаточно ли оно для заживления кожных дефектов. Пальпируемый пульс на тыле стопы обычно указывает на давление в стопе не менее 80 мм. рт. ст. (табл. 2).

Таблица 1. 10 постулатов ПР
Table 1. 10 statements on wound preparation

	Постулаты	Субпостулаты
1.	Лечение причины	А. Определить, достаточно ли кровоснабжения для заживления/адекватной перфузии. Б. Определить причину(ы) как можно точнее В. Изучить сопутствующие заболевания (системные заболевания, предыдущее хирургическое вмешательство, питание, лекарства, хрупкая кожа), которые могут задерживать или препятствовать заживлению.
2.	Проблемы пациента	А. Управлять болью Б. Оценить повседневную жизнь, мобильность, привычки питания, психическое здоровье и систему ухода (доступность ухода). В. Оценить вредные привычки: курение, алкоголь, употребление психоактивных веществ, особенности гигиены. Г. Предоставить пациентам возможность обучения и поддержки для повышения приверженности лечению
3.	Способность раны к заживлению (статус может меняться)	А. Заживляемая: адекватное кровоснабжение для излечения и лечения причины. Б. Заживление возможно (персистирующие): адекватное кровоснабжение для лечения, когда пациент не может или не хочет следовать плану лечения/система здравоохранения не имеет соответствующих ресурсов. В. Незаживляемые: недостаточное кровоснабжение и/или неизлечимая причина (терминальная стадия рака, отрицательный белковый баланс).
4.	Местный уход за ранами: мониторинг динамического состояния ран	А. Документировать состояние раны: расположение, наибольшую длину × наибольшую ширину под прямым углом, форму раны, состояние дна раны, экссудат, края, подрытость, туннелирование, состояние окружающей кожи (фотоизображения, если таковые имеются). Б. Лаваж раны: осторожно физиологическим раствором или малотоксичными антисептиками. В. Повторно оценивать и документировать состояние раны через регулярные промежутки времени.
5.	Обработка раны (ХО) с адекватным обезболиванием	А. Рассмотреть возможность проведения ХО (при кровоточащих тканях) для заживляемых ран и консервативных мероприятий для персистирующих/незаживающих ран. Б. Оценить необходимость альтернативных методов санации: аутолитического с повязками, ферментативного, механического или биологического.
6.	Оценить и обработать раны на предмет инфекции/воспаления.	А. Лечить местную инфекцию (при наличии трех или более критериев: незаживающая, увеличение экссудата, красные рыхлые грануляции, некрозы, запах) местными противомикробными препаратами (серебро, йод, хлоргексидин, метиленовый синий/кристалл-виолет, детергенты). Б. Рассмотреть возможность лечения глубокой окружающей инфекции (три или более критериев: увеличение в размере, повышение температуры на $\geq 2^{\circ}\text{C}$ по сравнению с противоположной конечностью, обнаженная кость, новые участки разрушения по краю раны, увеличение экссудата, эритема и/или отек и запах) системными противомикробными препаратами. В. Оценить и облегчить стойкое воспаление, включая применение противовоспалительных средств (местные повязки, системные препараты).

7.	Управление влажностью в ране	<p>А. Заживление, баланс влаги и аутолитическая обработка: альгинаты, гидрогели, гидроколлоиды, акрил, пленки.</p> <p>В. Только баланс влаги: суперсорбенты, пены, альгинаты кальция, гидроволокна, гидроколлоиды, пленки, гидрогели.</p> <p>Б. Незаживающие и персистирующие раны и снижение влажности: при необходимости применения антибактериальных средств применяются низкотоксичные местные антисептики (хлоргексидин, повидон-йод, уксусная кислота).</p> <p>В. Повязка на рану: физиологический раствор или гипертонический; повидон-йод или марля, пропитанная другим антисептиком: антибактериальное действие над и на раневой поверхности.</p>
8.	Оценить скорость заживления	<p>Заживляемая рана должна быть как минимум на 20–40% меньше к 4-й неделе и заживает к 12-й неделе.</p> <p>Персистирующие (излечимые, но затянувшиеся) раны следует повторно обследовать для установления альтернативного диагноза: биопсия раны, дальнейшее обследование и/или направления на консилиум для оптимизации лечения</p>
9.	Дополнительное действие на раны:	<p>Использовать активную терапию для персистирующих ран.</p> <p>Некоторые методы имеют слабые доказательства и могут использоваться только после консилиума и при регулярной повторной оценке.</p> <p>Кожные трансплантаты имеют положительные доказательства, а продукты на основе клеток и/или тканей могут быть экономически не эффективными.</p>
10.	Организационная поддержка	Организационная поддержка может включать обучение оказанию помощи, ориентированной на пациента, стандартизированные протоколы, адекватное кадровое обеспечение и установленные программы повышения качества.

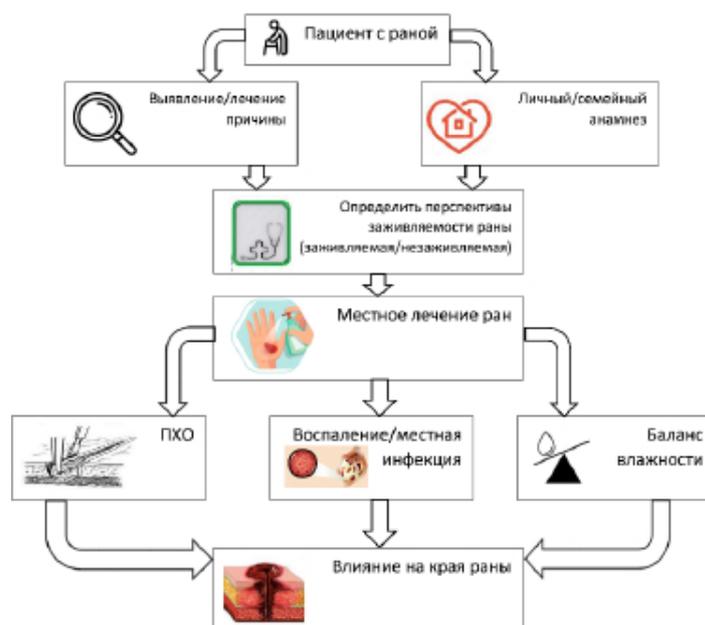


Рис. 1. Диаграмма современной парадигмы лечения ХР
 Fig. 1. Modern paradigm of chronic wounds care.

Таблица 2. Методы оценки кровоснабжения
Table 2. Vascular assessment methods

Метод	Параметры, достаточные для заживления
Пальпируемый пульс: тыльная артерия стопы, задняя большеберцовая артерия	>80 мм. рт. ст.
Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)	>0,6 и <1,4
Чрескожное напряжение O ₂	>30 мм. рт.ст.
Давление в артериях I пальца стопы	>30–55 мм. рт. ст.
Звуковой ручной доплер (ЗРД)	Трехфазный или двухфазный звук (соответствует ЛПИ ≥0,9)

Примечание: ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ЗРД – звуковой ручной доплер.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) представляет собой соотношение систолического АД на лодыжке и систолического АД на плече, полученное с помощью портативного доплера с частотой 8 МГц. Примерно у 8% людей может наблюдаться аберрантный пульс на тыле стопы, поэтому в качестве альтернативы следует пальпировать пульс позади медиальной лодыжки. ЛПИ является стандартом оценки кровоснабжения стопы. Нормальное значение обычно равно больше 0,9 и меньше 1,4; ниже 0,9 может иметь место заболевание артерий, а выше 1,4 – кальциноз сосудов [2; 3]. В идеале ЛПИ следует измерять после того, как пациент полежал в течение 20 минут. Манжету АД накладывают на область голени. Врач определяет звуковой артериальный сигнал на стопе и надувает манжету до тех пор, пока звук не исчезнет. Манжету сдувают, и когда звук появляется снова, регистрируют систолическое АД. Ту же процедуру повторяют на плечевой артерии.

Часто отеки (включая застойную сердечную недостаточность, липодерматосклероз, сахарный диабет) наряду с инфекцией могут вызывать боль, что затрудняет измерения ЛПИ. До 80% людей с диабетом и 20% пожилых людей имеют кальциноз сосудов, что приводит к высокому ЛПИ и делает тест неточным.

Альтернативным тестом является звуковой ручной доплер (ЗРД). Этот тест можно проводить, когда пациент сидит или лежит, при этом манжету АД в области лодыжек не требуется. Достаточное количество геля наносится на тыльную поверхность стопы и выявляется звуковая волна. Монофазный или отсутствующий звуковой сигнал указывает на необходимость полной оценки сосудов. Наличие слышимой двухфазной/трехфазной волны указывает на отсутствие значимого заболевания периферических сосудов нижних конечностей. Следует проверить стопу на температуру и отсутствие покраснения, бледнеющего при возвышении. Это исследование можно использо-

вать для исключения локальной или сегментарной окклюзии артерии. Пульс на тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии также должен пальпироваться. Этот тест представляется надежным, простым, быстрым и недорогим для выявления заболеваний периферических сосудов. Результаты не зависят от кальциноза сосудов.

Монофазная доплерография/отсутствие импульсов должны инициировать сегментарное дуплексное доплеровское исследование кровоснабжения голени.

Часто причиной незаживающей раны является «неправильный диагноз». Врачи должны как можно точнее определить причину раны, помня о сосудистых язвах ног (венозных, артериальных), диабетических язвах (нейропатических, ишемических, смешанных) и пролежнях, которые следует отличать от дефектов, связанных с гипергидрозом; у каждого есть свои особенности лечения (таблица 3). Кроме того, возможны и иные диагнозы: воспалительные язвы (гангренозная пиодермия, васкулит), злокачественные язвы (первичные и вторичные злокачественные новообразования кожи), травмы/предыдущие операции, прием лекарств, а также врожденные или приобретенные сопутствующие заболевания [4; 5]. Области кожи, связанные с влажностью, могут быть более восприимчивы к пролежням или инфекциям.

Изучите сопутствующие факторы/сопутствующие заболевания (системные заболевания, предыдущее хирургическое вмешательство, питание, лекарства, хрупкая кожа), которые могут задерживать или препятствовать заживлению. Устранение модифицируемых кофакторов важно для всех людей с ХР (рис. 2). Соответствующие направления для оптимального лечения часто могут способствовать заживлению ран.

Оценку питания можно провести с помощью Канадского скрининга питания, состоящего из двух вопросов [6]:

Таблица 3. Лечение причины раны согласно типу
Table 3. Treatment of wound cause by type

Тип раны	Лечение
Все раны	Стремится к оптимальному питанию, контролю влажности и контролю боли.
Венозные язвы	<ul style="list-style-type: none"> • Компрессионные повязки для заживления • Чулки для заживления и предотвращения рецидивов. • Высокая степень компрессии при отсутствии артериального заболевания (ЛПИ > 0,9 или звуковой многофазный сигнал с помощью ЗРД) • Модифицированная компрессия при смешанной венозно-артериальной патологии (ЛПИ 0,6–0,9).
Пролежни	<ul style="list-style-type: none"> • Перераспределить давление на костные выступы и области, находящиеся под давлением. • Уменьшить силы сдвига • Оптимизировать физическую активность и мобильность. • Контролировать недержание и влажность.
Язвы диабетической стопы (VIPS)	<p>V = сосудистые (vascular): адекватное кровоснабжение. I = инфекция (infection): контролировать поверхностную колонизацию / глубокую и окружающую инфекцию P = давление (pressure): перераспределение давления на подошвенную / тыльную часть стопы (нейропатия) S = серийные (seria) хирургические обработки</p>

			
<p>Плохо контролируемые системные заболевания:</p> <p>Сахарный диабет Нейропатия Рак Хрупкая кожа Сердечная недостаточность Заболевания почек Заболевания легких Когнитивные расстройства</p>	<p>Предыдущие операции:</p> <p>Кожные и мягкотканые рубцы Инородные тела Лучевая терапия Физиотерапия</p>	<p>Питание:</p> <p>Канадский скрининг питания Возможность есть Синдромы мальабсорбции</p>	<p>Медикаменты, которые могут тормозить заживление:</p> <p>Цитотоксические препараты (антиметаболиты, антимитотики) Иммунодепрессанты Кортикостероиды Вазоконстрикторы Антикоагулянты НПВС</p>

Рис. 2. Кофакторы и сопутствующая патология, которые следует изучить для заживления ран
Fig. 2. Cofactors and concomitant pathology to be studied for wound healing

Похудели ли вы за последние 6 месяцев, не пытаясь сбросить этот вес? (Если пациент сообщает о потере веса, но снова набрал его, считайте это отсутствием потери веса.)

Вы ели меньше, чем обычно, больше недели?

Этот инструмент имеет много преимуществ; не требуются анализы крови или диагностические процедуры, его просто и быстро вводить, и он надежен [7]. Любой медицинский работник может быстро определить потенциальный дефицит питания и необходимость направления к диетологу.

Постулат 2. Пациент-ориентированные мероприятия

Управление болью (диагностика и лечение). Боль часто является главной проблемой пациентов, тогда как для медицинских работников она редко является главной. Боль должна быть выражена количественно. Обычно используется числовая рейтинговая шкала (NRS) (табл. 4) или визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (рис. 3). Уровни боли 5 или выше требуют вмешательства.

Таблица 4. Управление болью в ране.
Table 4. Management of wound-related pain.

Болевой компонент	Лечебное действие
Инструмент измерения	Цифровая рейтинговая шкала или визуальная аналоговая шкала (рис. 3), 0–10 (11-балльная шкала; 0 = нет боли, 5 = укусы пчелы, 10 = хлопнуть дверью автомобиля по большому пальцу; большинство людей могут жить с показателем 3 или 4 из 10) • Шкала лиц, если невозможен опрос: когнитивные нарушения, маленькие дети.
Нейропатическая боль	• Жгучая, жалящая, стреляющая, колющая. • Габапентин/прегабулин, трициклические препараты, медицинская марихуана, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
Ноцицептивная боль	• Гложущая, ноющая, болезненная, пульсирующая. • Ацетаминофен, аспирин, НПВС, наркотики (короткого/ длительного действия).
Снятие повязки	Потяните вбок, чтобы освободить клейкое соединение, и поверните по часовой стрелке, прежде чем поднять. • Избегайте использования сильных клеев (акрилатов и т. д.) и используйте силиконовые клеи или неадгезивные повязки.
Очистка ран	Используйте физиологический раствор или (питьевую) воду комнатной температуры. • Компрессы или ванночки менее травматичны, чем ирригация (убедитесь, что весь раствор извлечен, и вы можете визуализировать основание раны без кровотечения или ненужной травмы, вызванной процедурой). • Стерильность требуется только при ослабленном иммунитете, глубоких послеоперационных ранах
ХО	Эвтектическая смесь местных анестетиков превосходит другие методы местного обезболивания. • Нанесите толстый слой и закройте пленочной повязкой на 10–30 минут (более короткий период для гениталий, лица, складок; более длительный период для спины или толстой кожи). • Можно дополнять местные средства внутриочаговым ксилокаином с адреналином (если нет конечной артерии и нет противопоказаний)

Существует два основных типа боли: ноцицептивная и нейропатическая. Ноцицептивная боль связана с травмой, зависима от стимула и обычно ассоциируется с ноющими, грызущими, болезненными или пульсирующими ощущениями.

Нейропатическая боль часто бывает спонтанной и описывается как жгучая, стреляющая, жалящая или колющая. Каждый тип имеет свою патологическую основу, что требует различного фармакологических подходов.



Рис. 3. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли [8].
Fig. 3. A Visual Analogue Scale – VAS [8].

Недавний систематический обзор местных анальгетиков при ХР ног продемонстрировал, что крем для местного применения (эвтектическая смесь местных анестетиков) превосходит другие препараты [9]. Существуют и иные стратегии, включая использование силиконовых клеев вместо более травматичных акриловых клеев при снятии повязки.

Недостаточный контроль боли может наблюдаться во время многих компонентов местного ухода за ранами [10]. При болезненной смене повязки необходимо своевременно назначать пероральные анальгетики. Боль между сменами повязок часто связана с причиной раны или ее осложнениями. Возможны и нефармакологические меры (музыкотерапия, медитация, иглоукалывание, чрескожная электростимуляция нервов, гомеопатия, натуропатия и духовное исцеление).

Оцените повседневную жизнь, мобильность, привычки питания, психологическое благополучие (психическое здоровье) и систему поддержки (доступ к уходу и финансовые ограничения). Психическое здоровье может ухудшить способность пациента справиться с ХР, и ему/ей может потребоваться помощь. Существует потребность в социальных работниках и клинических психологах для поддержки.

Оцените привычки: курение, алкоголь, употребление психоактивных веществ, личная гигиена. Каждая сигарета снижает местную оксигенацию на 30% в течение часа [11]. Сигареты и другие табачные изделия могут быть основным фактором, препятствующим заживлению ХР. Согласно исследованию с участием 450 пациентов, употребление опиатов (особенно >10 мг/сут) также связано с увеличением размера ран и снижением вероятности заживления [12].

Предоставьте пациентам возможность обучения и поддержку для повышения комплаентности к лечению. Z. Moore и соавт. [13] наметили четыре шага для повышения вовлеченности пациентов в уход за собой: понимание пациентом своего состояния; выявление его страхов/опасений; установление, что важно для пациента; оценка готовности участвовать в уходе за собой.

Постулат 3. Определить способность к заживлению

Обычно ХР делятся на три категории: заживляемые, персистирующие и незаживающие. Стратегии местного ухода за ранами различаются в зависимости от классификации (таблица 5). Следует помнить, что состояние раны может измениться.

Таблица 5. Стратегия местного ухода за ранами.
Table 5. Summary of local wound care strategies.

Заживляемость ран	Значение	Хирургическая обработка	Контроль воспалений/инфекций	Контроль влажности
Заживляемые	Обеспечить влажную среду Поддержка грануляции	Активная	Лечить воспаление/инфекцию (местно или системно)	Баланс влажности
Персистирующие	Предотвратить ухудшение	Консервативное (при отсутствии кровотечения)	Уменьшение количества бактерий Местная антисептика/системные противомикробные препараты	Уменьшение влажности
Незаживляемые	Повышение комфорта	Некрэктомии	Уменьшение количества бактерий Местная антисептика/системные противомикробные препараты	Уменьшение влажности

Заживляемая рана имеет достаточное кровоснабжение для заживления, и причина устраняется. Как правило, примерно две трети ран в целом излечимы.

Персистирующие раны: адекватное кровоснабжение для лечения случаев, когда пациент не может или не желает соблюдать план лечения или

здравоохранение не имеет соответствующих ресурсов. Четверть ран являются персистирующими либо из-за проблем с пациентом (например, отказ носить компрессионные повязки) и/или факторов системы здравоохранения, которые препятствуют заживлению (например, не может позволить себе устройства для перераспределения подошвенного

давления, а система не может поставлять их бесплатно).

Незаживляемые раны: недостаточное кровоснабжение и/или неизлечимая причина (например, терминальная стадия рака, отрицательный белковый баланс). Примерно 5-10% ран неизлечимы, чаще из-за недостаточного кровоснабжения, которое невозможно вылечить, или прогрессирующего хронического заболевания. Для пациентов с незаживающими ранами первостепенными вопросами ухода являются боль, инфекционные

осложнения, экссудат и контроль запаха, а также повседневная деятельность [14].

Постулат 4. Местный уход за ранами: мониторинг раневого процесса и клиническое обследование

Задokumentируйте состояние раны: расположение, наибольшую длину и наибольшую ширину, форму раны, дно раны, экссудат, край, подрытость, состояние окружающей кожи, приложите фотоизображения, если таковые имеются. Это очень важно (Таблица 6).

**Таблица 6. Оценка ран.
Table 6. Wound assessment.**

Критерии	Детализация
Местоположение	Определите, используя общепринятую медицинскую терминологию
Измерение	Наибольшая длина в любом направлении (в см) Наибольшая ширина под прямым углом к длине (в см) Общая площадь поверхности: максимальная длина × максимальная ширина (в см ²)
Форма	Круглая, овальная, треугольная, квадратная, другая
Подрытость краев	Измерьте и опишите (в см) Опишите направление по часам (голова больного – 12 часов)
Основной цвет раны	Розовый, желтый, черный или рыхлый красный
Количество экссудата	Нет, скудное, умеренное, обильное
Края	Нормальные, закругленные/неровные/выступающие, рваные
Кожа вокруг раны	Нормальная, эритема, уплотнение, сопутствующие поражения

Очищение раны: осторожно водой, физиологическим раствором или малотоксичными антисептиками. Для заживляемых ран местный уход за ранами может включать хирургическую обработку, лечение инфекций (местных инфекций, глубоких и окружающих инфекций) и контроль влажности.

Оптимальный уход за незаживающими ранами может быть направлен на консервативную обработку, уменьшение количества бактерий и влажности. В этих случаях антисептики, которые могут иметь некоторую токсичность для тканей, предпочтительнее, чем дальнейшее повреждение тканей вследствие бактериальной инфекции.

По теме очищения ран имеется чрезвычайно мало достоверных доказательств (таблица 7); соответственно, трудно сделать какие-либо выводы. Тема очищения ран требует дальнейших исследований [15]. При лаваже обращайтесь внимание на количество раствора, поступающего в рану и выходящего из нее. Следует соблюдать осторожность, если все дно раны не визуализируется четко и не является целостным. Будьте осторожны, чтобы не повредить дно раны чрезмерными механическими усилиями.

Постулат 5. Обработка раны под адекватным обезболиванием.

Санация – это способ удаления детрита, элементов загрязнения или инородных тел, которые могут способствовать инфекции или действовать как провоспалительный стимул, продлевая воспалительную стадию раневого процесса и замедляя репаративный процесс. ХО требует оценки кровоснабжения, чтобы убедиться, что оно достаточно для заживления. Прежде чем приступить к работе, должно убедиться, что доктор имеет соответствующие навыки, необходимое оборудование и помощь в случае кровотечения.

Рассмотрите возможность ХО для заживляемых ран и консервативную терапию для персистирующих/незаживающих ран. Для заживляемых ран возможны варианты: ХО; аутолитическая санация с использованием повязок; или ферментативная, биологическая (личинки) или механическая обработка.

Оцените потребность в альтернативных методах обработки: аутолитическом с повязками, ферментативном, механическом или биологическом. Аутолитическую санацию можно проводить с помощью альгинатных, гидрогелевых или гидроколлоидных повязок. Этот тип санации ча-

Таблица 7. Методы лаважа ран.
Table 7. Methods of wound cleansing

Метод	Описание	Цель	Риски
Влажно-высыхающие повязки (ВВП)	Используйте стерильный физиологический раствор или воду. При отсутствии полос-тей/туннелей: аккуратно отожмите лишнюю влагу с увлажненной марли, приложите к ране, удалите, повторите. При наличии полостей/туннелей: смоченную марлевую повязку можно наложить аналогичным образом, аккуратно уложив в туннель, затем удалить и повторить.	Обеспечение физического удаления поверхностного мусора.	ВВП могут прилипнуть к раневой поверхности и вызывать местную боль при наложении или снятии. Неправильная техника может привести к инфекции. Не забудьте оставить внешний «хвостик» марлевой повязки над раной, чтобы облегчить ее удаление.
Ирригация	Равномерный мягкий поток раствора по поверхности раны, когда дно раны четко видно.	Увлажните рану Удалите более глубокий детрит.	Оставшийся раствор может собираться в карманах, если дно раны не видно. Травматизация раны, если давление слишком сильно. Это может привести к попаданию бактерий в более глубокие отделы.
Отмачивание	Погружение в рану раствора путем наложения переувлажненной марли на поверхность раны (без удаления лишней влаги перед наложением)	Увлажнение раны Обеспечение физического удаления поверхностного мусора.	Нарушение баланса влаги Мацерация окружающей кожи. Нарушение заживления при заносе бактерий из жидкости.

Примечание: ВВП – влажно-высыхающие повязки

сто относительно безболезненный, но может быть медленнее, чем хирургические методы. Ферментативная обработка (коллагеназа) часто используется там, где хирургическая обработка или аутолитические повязки недоступны. Это достаточно медленный метод. Механическая обработка может быть выполнена с использованием дополнительных технологий (например, ультразвук).

J. Моуа-Lopez и соавт. [16] недавно опубликовали обзор лечения ХР личинками. Терапия личинками может быть быстрее, чем другие нехирургические методы обработки, и она избирательна в отношении нежизнеспособных тканей. Авторы пришли к выводу, что личинки не показаны при ишемических ранах, а также при отсутствии системного лечения глубокой и окружающей инфекции.

Постулат 6. Оценка и лечение раны при наличии инфекции/воспаления

Раневые инфекции делятся на две разновидности: поверхностные и глубокие [9; 11]. Раны можно рассматривать как тарелку супа: тонкий слой на поверхности раны аналогичен поверхностному слою жира, а боковые и нижние части тарелки аналогичны стенкам и дну ХР, пораженной инфекцией.

Местную инфекцию (три или более критериев NERDS) [NERDS – Non-healing (незаживление), Exudate (увеличение экссудата), Red friable tissue (красная рыхлая ткань), Debris (некрозы), Smell (зловоние)] лечат местными противомикробными препаратами (серебро, йод, полигексаметиленби-гуанид (ПГМБ)/хлоргексидин, метиленовый синий/кристаллвиолет, мирамистин).

Поверхностный отдел ХР представляет собой тонкий слой клеток, который можно лечить местно. Любые три или более критериев NERDS (незаживление, увеличение экссудата, красные рыхлые грануляции, мусор или мертвые клетки и запах) являются признаками местной инфекции, при которой показаны местные противомикробные препараты. Если рана излечима и причина устранена, для улучшения состояния потребуется 4 недели или меньше. Клиницисты должны знать, что обработка поверхностного отдела раны требует наложения повязок, которые высвобождают противомикробные вещества на поверхности раны. Содержимое иммобилизованных повязок действует на поверхности раны, но не может проникнуть в глубокие слои. Некоторые средства местного применения выделяют серебро или йод, которые проникают в поверхностные слои и устраняют местную инфекцию.

Глубокую и окружающую инфекции (три или более критериев STONEES) [STONEES – Size (увеличение раны в размере), Temperature (местное и общее повышение температуры), Os (вовлечение костей в процесс), New satellites (новые очаги поражения), Exudate (увеличение экссудата), Erythema (нарастание гиперемии и отека), Smell (зловоние)] следует лечить системными противомикробными препаратами (таблица 8). Четыре из семи критериев STONEES отражают особенности окружения раны (стороны суповой тарелки): увеличенный размер, повышение температуры на 3 градуса по сравнению с контрлатеральной стороной, новые или сопутствующие области поражения и окружающий рану целлюлит (эритема/отек).

Оцените и смягчите воспаление, включая применение противовоспалительных средств (повязки для местного применения, системные препараты). Факторы, отличные от инфекционных организмов, могут играть роль в стойкой воспалительной реакции. К этим факторам относятся инвазивные клетки (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты), иммунные комплексы (васкулиты), гранулематозное воспаление (саркоидоз и др.) и другие. Существуют некоторые местные противомикробные препараты, обладающие противовоспалительным действием, например, йод. Существуют и другие агенты, которые могут оказывать противовоспалительное действие, включая серебро, а также некоторые нейтральные, такие как пена генцианвиолета/метиленового синего.

Воспаление также может привести к задержке заживления ран. Протеазные тесты не всегда доступны в клинических условиях и могут отражать только поверхностные изменения. Некоторые признаки инфекции могут быть признаками

стойкого воспаления. Недавно опубликованные данные показывают, что биомаркеры могут предсказать направление заживления венозных язв [17; 18]. Правильная терапия в нужное время может более эффективно контролировать протеазы, бактериальное загрязнение, очищение раны и контроль влажности с оптимальным моментом введения факторов роста, матричных конструкций и клеточных компонентов.

Что касается местного лечения, противовоспалительным действием обладают продукты на основе серебра и меда. Эти средства следует использовать только при местной инфекции и воспалении в течение коротких периодов времени. Системно некоторые антибактериальные средства обладают противовоспалительным действием. Обычно рекомендуемые противомикробные препараты (некоторые из которых обладают противовоспалительным действием) при ранах и связанных с ними инфекциях перечислены в таблице 8.

Постулат 7. Управление влажностью

Врач должен выбрать подходящую повязку, соответствующую характеристикам раны и индивидуальным потребностям пациента (рис. 5). Идеальное управление влажностью зависит от заживляемости раны. В заживляемых ранах баланс влаги можно достичь, выбрав соответствующую повязку, из числа перечисленных ниже.

Гидрогелевые повязки: содержат 70-90% влаги, биорезорбтивные, могут сочетаться в серебре и йодом для антимикробного действия, срок действия 1-3 суток.

Прозрачные пленки: влажно нейтральные, срок действия 3-7 дней.

Гидроколлоидные повязки: обладают аутолитическими свойствами, срок действия 2-7 дней.

Акриловые повязки: обладают аутолитическими свойствами, акриловый полимерный кусочек, водостойкие, действуют 7-21 день.

Сурфактанты: обладают аутолитическими свойствами, могут использоваться с антимикробными агентами при наличии 3 и более критериев STONEES, водорастворимые, защищают здоровые ткани, срок действия 1-3 дня.

Гидроволокнистые повязки: обладают аутолитическими свойствами, могут использоваться с антимикробными агентами при наличии 3 и более критериев STONEES, связывают умеренное количество жидкости, небioresорбируемые, могут сочетаться в серебре для антимикробного действия, срок действия 1-3 дня.

Альгинатные повязки: обладают аутолитическими свойствами, могут использоваться с антимикробными агентами при наличии 3 и более критериев STONEES, поглощают небольшое количество жидкости, волокна биорезорбируемые, освобождающийся кальций и поглощаемый на-

Таблица 8. Системная антимикробная терапия глубокой и перифокальной инфекции [16].
Table 8. Systemic antimicrobial therapy for deep and surrounding infection [16].

Разновидность инфекции	Детали
Фолликулит / фурункул	Обычно проходит самостоятельно. Могут использовать горячие компрессы, местные антисептики (повидон-йод, хлоргексидин)
Карбункулы – поражение нескольких волосяных фолликулов вместе с окружающей клетчаткой	Цефалексин 500 мг 4 раза в день Клосациллин 500 мг 4 раза в день Клиндамицин 300–450 мг 4 раза в день или триметоприм/сульфаметаксозол (TMP/SMX) 1 таб 2 раза в день
Периректальные абсцессы/пролежни	TMP/SMX 1–2 таб 2 раза в день или Ципрофлоксацин 500–750 мг 2 раза в день ± Метронидазол 500 мг 2 раза в день или Клиндамицин 300–450 мг 4 раза в день Амоксициллин/клавуланат (ОДИН) 500 мг 3 раза в день или 875 мг 2 раза в день Цефтриаксон в/м/в/в ± Метронидазол 500 мг 2 раза в день или Клиндамицин 300–450 мг 4 раза в день Цефазолин в/в 1-2 г 3 раза в день + Метронидазол в/в/per os 500 мг 2 раза в день или Клиндамицин в/в/per os 300-450 мг 4 раза в день, 600 мг 3 раза в день
Флегмона	Цефазолин внутривенно 1–2 г каждые 8 часов Амоксициллин/клавуланат 500 мг три раза в день или 875 мг два раза в день Цефтриаксон внутривенно 1–2 г или клиндамицин 600 мг каждые 8 часов или метронидазол внутривенно 500 мг каждые 8 часов
Флегмона, особые рекомендации при диабетической стопе (легкая, средняя степень, без угрозы для конечности) Флегмона, особые рекомендации при диабетической стопе (тяжелая, с угрозой для конечности)	TMP/SMX 1–2 таблетки 2 раза в день или цефалексин 500 мг четыре раза в день ± метронидазол 500 мг 3 раза в день Амоксициллин/клавуланат ИЛИ TMP/SMX + клиндамицин Цефазолин внутривенно + один из: метронидазол внутривенно 500 мг каждые 12 часов или клиндамицин внутривенно 600 мг каждые 8 часов Цефтриаксон в/в 1–2 г каждые 24 часа или цефотаксим в/в 1–2 г каждые 8 часов + один из: метронидазол 500 мг 3 раза в день или клиндамицин 300–450 мг 4 раза в день Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день или левофлоксацин 750 мг 1 раз в день + один из: метронидазол 500 мг каждые 8 часов или клиндамицин перорально 300–450 мг четыре раза в день или клиндамицин внутривенно 600 мг каждые 8 часов Имипенем/циластатин в/в 500 мг каждые 6 часов или меропенем в/в 1 г каждые 8 часов или пиперациллин/тазобактам внутривенно 4,5 г/0,5 г каждые 8 часов
Внебольничный MRSA (умеренной тяжести) Внебольничный MRSA (тяжелый)	TMP/SMX 2 таблетки 2 раза в день или доксициклин 100 мг два раза в день или клиндамицин 150–450 мг четыре раза в день Ванкомицин внутривенно 1 г каждые 12 часов / линезолид 400–600 мг каждые 12 часов



Рис. 5. Оптимизация управления влажностью раны [19].
Fig. 5. Optimizing wound moisture management [19].

трий образуют гидрогель с экссудатом, могут сочетаться в сереброе и медом для антимикробного действия, срок действия 1-3 дня.

Пенки: могут использоваться с антимикробными агентами при наличии 3 и более критериев STONEES, обеспечивают аутолитическое действие (только с метиленовым синим/генцианвиолетом, остальные - нет), поглощают умеренное количество жидкости, срок действия 3-7 дней.

Суперсорбенты: поглощают большое количество жидкости, нельзя резать, срок действия 1-3 дня.

Неизлечимые и персистирующие раны и снижение влажности: если необходимы антибактериальные средства, то показаны низкотоксичные местные анестетики: хлоргексидин/ПГМБ, йод, уксусная кислота. Хлоргексидин (тюлевое полотно, пропитанное белым парафином с 0,5% вещества) активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Йодные повязки (либо в виде молекулы кадексомера, либо в виде повидон-йода) обладают широким спектром действия, хотя их эффективность снижается в присутствии гноя. Обратите внимание, что эти повязки могут быть токсичными при длительном использовании на больших участках (повидон-йод). Уксусную кислоту (0,5-1%, например, разбавленный белый уксус) следует приложить к ложу раны с помощью марли, обычно на 5-10 минут.

Для людей с персистирующими/незаживающими ранами нацельтесь на снижение влажности и бактерий. Раны необходимо постоянно проверять на предмет темпа заживления или ухудшения состояния, а выбор повязок может быть изменен в зависимости от ситуации. При лечении этих ран необходимо сбалансировать предпочтения пациента и комфорт, чтобы избежать боли, а также предотвратить пересушивание ран.

Тюлевые повязки часто являются наиболее подходящими; они представляют собой комбинацию марли или ткани с вазелиновым или парафиновым покрытием. Они также могут содержать антисептик (хлоргексидин, йод). Некоторые повязки могут оптимизировать управление влажностью [19]. Эти повязки имеют низкий уровень pH и эффективны против *Pseudomonas* [19].

Тампонирование раны: влажные салфетки с физиологическим раствором (отдают влагу) или сухие салфетки (поглощают влагу), но не обладают антибактериальным действием; марля, пропитанная повидон-йодом или другим антисептиком: антибактериальное действие над и на раневой поверхности. Тампоны с физиологическим раствором можно использовать при заживляемых ранах без критической колонизации. Эти повязки не предназначены для прилипания к ложу раны и возникновения травм при снятии

повязки. Если сухая марля с физиологическим раствором прилипает к ложу раны, ее следует смочить перед наложением и еще раз перед удалением. Можно выбрать альтернативные повязки для поддержания влажного и интерактивного заживления.

Постулат 8. Оцените скорость заживления

Если к 4-й неделе рана не станет меньше хотя бы на 20-40 %, то к 12-й неделе она вряд ли заживет. Методы оценки площади ран известны [20].

Персистирующие/незаживляемые раны следует повторно обследовать для установления альтернативного диагноза; рассмотрите возможность биопсии раны, дальнейшего исследования и/или направления на консилиум для оптимизации лечения. Траекторию заживления можно оценить в первые 4-8 недель, чтобы предсказать, заживет ли рана к 12-й неделе при условии отсутствия новых осложняющих факторов [7].

Постулат 9. Краевой эффект.

Используйте активные методы лечения ран (табл. 9).

Некоторые активные методы имеют слабые доказательства эффективности и должны использоваться только после оценки пациентом и при регулярной повторной оценке консилиумом.

Многие активные методы лечения появлялись и исчезали в арсенале средств для заживления ран. Эти методы лечения должны не только стимулировать заживление, но и быть экономически эффективными. Некоторые из этих методов лечения имеют более убедительные доказательства при острых, чем при ХР (например, NPWT после операций на диабетической стопе, расщепленные кожные трансплантаты), особенно когда причина не может быть устранена. Если выбрана активная терапия, крайне важно проводить последовательную и точную оценку раны, чтобы можно было определить прогрессирование раны и своевременно прекратить лечение.

Постулат 10. Организационная поддержка

Организационная поддержка включает меж-профессиональное обучение и оказание помощи, ориентированной на пациента, стандартизированные протоколы, основанные на фактических данных, адекватное кадровое обеспечение и исполнение программ повышения качества.

Пациенты с ХР часто имеют ограниченные ресурсы и происходят из низкого социально-экономического слоя населения [30]. Организационные мероприятия являются успешными только тогда, когда работающие с такими пациентами связаны друг с другом как части скоординированной меж-профессиональной группы.

Таблица 9. Дополнительные методы лечения
Table 9. Adjunctive therapies

Рекомендации	Методы	Детальное описание
Преимущества у тщательно отобранных пациентов	<p>Клеточно-тканевые продукты (КТП)</p> <p>Кожные трансплантаты: разщепленные, полнослойные</p> <p>Терапия ран отрицательным давлением (NPWT)</p> <p>Гипербарическая оксигенация (ГБО)</p>	<p>«Идеальный заменитель кожи неизбежно будет найден только при правильном направлении, правильной команде и необходимом количестве подтверждающих клинических данных» [21].</p> <p>Систематический обзор биоинженерных КТП для лечения ран показывает, что эти продукты более выгодны для лечения диабетических язв, чем венозных, при этом между стандартным лечением и использованием КТП наблюдалась небольшая разница. КТП с дермальной конструкцией, по-видимому, обеспечивают лучшее заживление ран, чем КТП с только эпидермальной конструкцией [22].</p> <p>Систематический обзор и метаанализ эффективности эпидермальных трансплантатов (ЭТ) для заживления ран показал, что аутодермопластика является важным методом покрытия раны; однако эта процедура может вызвать осложнения на донорском участке. В последнее время наблюдается рост использования ЭТ для заживления ран. Показано, что при ЭТ скорость заживления превышает на 70% иные виды трансплантации при среднем времени заживления 5 недель и обеспечивает безболезненный рост аутокожи [23]. Полнослойный кожный трансплантат обычно используется для небольших ран. Кожные трансплантаты имеют многочисленные положительные доказательства, а КТП могут быть/не быть экономически эффективными в настоящее время.</p> <p>Исследователи не могут сделать выводы об эффективности/безопасности NPWT для лечения ХР в домашних условиях из-за недостаточности доказательств [24].</p> <p>При инфицированных ранах рекомендаций по экономической эффективности нет из-за отсутствия доказательств [25]. Наш опыт указывает на высокую клиническую эффективность метода при таких условиях [26].</p> <p>Существует неопределенность в клинических и экономических данных о ГБО, т.е. неясно, насколько экономически выгодна [27].</p>
Неопределенные данные для клинической практики	<p>Электростимуляция</p> <p>Нервно-мышечная стимуляция</p> <p>Ультразвук (УЗ)</p>	<p>Оценка электростимуляции при пролежнях: «... пришел к выводу, что клиническая польза добавления электростимуляции к стандартному лечению ран пока не определена. Это связано с небольшим количеством фактических данных и различий в методах электростимуляции и ухода за ранами в исследованиях» [6].</p> <p>Системный обзор по низкочастотному УЗ (20–60 кГц) рекомендовал более широкое использование низкочастотной ультразвуковой терапии в клинической практике [28].</p> <p>Систематический обзор и метаанализ низкочастотного (20–30 кГц) УЗ, проводимого с низкой или высокой интенсивностью для заживления ран: отмечено раннее заживление (менее 5 месяцев) у пациентов с венозными и диабетическими (Wagner 1-3) язвами. [29].</p>
В настоящее время не рекомендуются для клинической практики		<p>Светотерапия (лазеры и ультрафиолет)</p> <p>Местный кислород</p>

Примечание: КТП – клеточно-тканевые продукты, ГБО – гипербарическая оксигенация, NPWT – negative pressure wound therapy, УЗ – ультразвук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Приведенные 10 постулатов, основанные на фактических данных, имеют статус консенсуса. Выделение постулатов призвано помочь в распространении парадигмы ПР на практике. Парадигма ПР включает следующие ключевые изменения:

- Допплерография тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии как альтернатива традиционному лодыжечно-плечевому индексу для клинической оценки адекватного кровоснабжения, позволяющей оценить возможность заживления раны и безопасного применения компрессионной терапии
- Обновленные подходы к местному и системному обезболиванию
- Обновленная информация о лечении заживающих и незаживающих ран.

Отмечено, что раннее вмешательство до того, как раны станут хроническими, принесет пользу пациентам, налогоплательщикам и здравоохранению в целом. В условиях растущих расходов на здравоохранение и старения населения это важнее, чем когда-либо.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Sackett D., Rosenberg W., Gray J., Haynes R. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71–2. doi:10.1136/bmj.312.7023.71
2. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., Barshes N. R., Corriere M. A., Drachman D. E., Fleisher L. A., Fowkes F. G., Hamburg N. M., Kinlay S., Lookstein R., Misra S., Mureebe L., Olin J. W., Patel R. A., Regensteiner J. G., Schanzer A., Shishehbor M. H., Stewart K. J., Treat-Jacobson D., Walsh M. E. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi:10.1161/CIR.0000000000000471.
3. Beaumier M., Murray B. A., Despatis M. A., Patry J., Murphy C., Jin S. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers. In: *Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management. A supplement of Wound Care Canada*; 2020.
4. Бутырский А. Г., Бутырская И. Б. Хронические атипичные хронические язвы нижних конечностей: особенности клиники, принципы диагностики и лечения. *Таврический меди-ко-биологический вестник*. 2023;26(2):49-64. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-2-49-64.
5. Бутырский А. Г., Бутырская И. Б. Венозные язвы: новые данные к решению старой проблемы. *Таврический меди-ко-биологический вестник*. 2023;26(3):120-130. doi:10.29039/2070-8092-2023-26-3-120-130.
6. Canadian Nutrition Society, Canadian Malnutrition Task Force. Canadian Nutritional Screening Tool (CNST). 2014. URL: <http://nutritioncareincanada.ca/sites/default/uploads/files/CNST.pdf>. (Accessed January 14, 2021).
7. Laporte M., Keller H. H., Payette H., Allard J. P., Duerksen D. R., Bernier P., Jeejeebhoy K., Gramlich L., Davidson B., Vesnaver E., Teterina A. Validity and reliability of the new Canadian Nutrition Screening Tool in the 'real-world' hospital setting. *Eur J Clin Nutr*. 2015 May;69(5):558-64. doi:10.1038/ejcn.2014.270.
8. Клинические рекомендации «Мононевропатии». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415453/5e480143b4cfaeade8b334f4b062bd989265d3cb/. (Дата обращения: 17.10.2023)
9. Purcell A., Buckley T., King J., Moyle W., Marshall A. P. Topical Analgesic and Local Anesthetic Agents for Pain Associated with Chronic Leg Ulcers: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care*. 2020 May;33(5):240-251. doi:10.1097/01.ASW.0000658572.14692.fb
10. Woo K. Y., Coutts P. M., Price P., Harding K., Sibbald R. G. A randomized crossover investigation of pain at dressing change comparing 2 foam dressings. *Adv Skin Wound Care* 2009;22(7):304–10. doi:10.1097/01.ASW.0000305483.60616.26.
11. Jensen J., Goodson W., Hopf H., Hunt T. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126(9):1131–1134. doi:10.1001/archsurg.1991.01410330093013
12. Shanmugam V. K., Couch K. S., McNish S., Amdur R. L. Relationship between opioid treatment and rate of healing in chronic wounds: opioids in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25(1):120–30. doi:10.1111/wrr.12496.
13. Moore Z., Butcher G., Corbett L. Q., McGuinness W., Snyder R. J., van Acker K. Exploring the concept of a team approach to wound care: Managing wounds as a team. *J Wound Care*. 2014 May;23 Suppl 5b:S1-S38. doi:10.12968/jowc.2014.23.Sup5b.S1.
14. Boersema G. C., Smart H., Giaquinto-Cilliers M. G.C, Mulder M., Weir G. R, Bruwer F. A., Idensohn P. J, Sander J. E., Stavast A., Swart M., Thiart S., Van der Merwe Z. Management of Nonhealable and Maintenance Wounds: A Systematic Integrative Review and Referral Pathway. *Adv Skin*

Wound Care. 2021 Jan;34(1):11-22. doi: 10.1097/01.ASW.0000722740.93179.9f.

15. Moulin D., Boulanger A., Clark A. J., Clarke H., Dao T., Finley G. A., Furlan A., Gilron I., Gordon A., Morley-Forster P. K., Sessle B. J., Squire P., Stinson J., Taenzer P., Velly A., Ware M. A., Weinberg E. L., Williamson O. D. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. doi: 10.1155/2014/754693.

16. Moya-López J., Costela-Ruiz V., García-Rocio E., Sherman R. A., De Luna-Bertos E. Advantages of maggot debridement therapy for chronic wounds: a bibliographic review. *Adv Skin Wound Care.* 2020;33(10):515-25. doi:10.1097/01.ASW.0000695776.26946.68.

17. Stacey M. C. Biomarker directed chronic wound therapy – a new treatment paradigm. *J Tissue Viability.* 2020;29(3):180-183. doi:10.1016/j.jtv.2019.12.006.

18. Sibbald R. G., Elliott J. A., Persaud-Jaimangal R., Goodman L., Armstrong D. G., Harley C., Coelho S., Xi N., Evans R., Mayer D. O., Heil J., Kotru B., Delmore B., LeBlanc K., Ayello E., Smart H., Tariq G., Somayaji R. Wound Bed Preparation 2021. *Advances in Skin & Wound Care.* 2021 April;34(4):183-195. doi:10.1097/01.ASW.0000733724.87630.d6.

19. Sibbald R. G., Elliott J. A., Ayello E. A., Somayaji R. Optimizing the moisture management tightrope with Wound Bed Preparation 2015. *Adv Skin Wound Care.* 2015;28(10):466-76. doi: 10.1097/01.ASW.0000470851.27030.98

20. Савченко Ю. П., Федосов С. П. Методы определения размеров раневой поверхности. *Вестник хирургии.* 2007;166(1):102-105.

21. Nicholas M. N., Yeung J. Current status and future of skin substitutes for chronic wound healing. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(1):23-30. doi:10.1177/1203475416664037.

22. Barber C., Watt A., Pham C. Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review. 2006. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews (Internet). York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72958/>.

23. Kanapathy M., Smith O. J., Hachach-Haram N., Bystrzonowski N., Mosahebi A., Richards T. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of epidermal grafting for wound healing. *Int Wound J.* 2017 Dec;14(6):921-928. doi:10.1111/iwj.12729

24. Rhee S. M., Valle M. F., Wilson L. M., Lazarus G., Zenilman J. M., Robinson K. A. Negative pressure wound therapy technologies for chronic wound care in the home setting: A systematic review.

Wound Repair Regen. 2015 Jul-Aug;23(4):506-17. doi:10.1111/wrr.12295

25. Negative Pressure Wound Therapy for Infected Wounds: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Recommendations for Use. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Ottawa, Ontario; 2015:1-26. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0677%20NPWT%20for%20Infected%20Wounds%20Final.pdf>. (Accessed 17.10.2023).

26. Бутырский А. Г., Скоромный А. Н., Новодранов В. В. Клинико-цитологические сопоставления при лечении гнойно-осложненных форм синдрома диабетической стопы методом NPWT. *Таврический медико-биологический вестник.* 2023;26(1):12-21. doi: 10.29039/2070-8092-2023-26-1-12-21.

27. Ontario Health Technology Advisory Committee. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: OHTAC Recommendation. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017 May 12;17(5):1-142.

28. Chang Y. R., Perry J., Cross K. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Chronic Wound Healing: A Systematic Review of Current Evidence. *Plast Surg (Oakv).* 2017 Feb;25(1):21-26. doi:10.1177/2292550317693813.

29. Voigt J., Wendelken M., Driver V., Alvarez O. M. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011 Dec;10(4):190-9. doi:10.1177/1534734611424648.

30. Freeman H. P. The origin, evolution, and principles of patient navigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Oct;21(10):1614-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0982

REFERENCES

1. Sackett D., Rosenberg W., Gray J., Haynes R. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2. doi:10.1136/bmj.312.7023.71

2. Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., Barshes N. R., Corriere M. A., Drachman D. E., Fleisher L. A., Fowkes F. G., Hamburg N. M., Kinlay S., Lookstein R., Misra S., Mureebe L., Olin J. W., Patel R. A., Regensteiner J. G., Schanzer A., Shishehbor M. H., Stewart K. J., Treat-Jacobson D., Walsh M. E. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017 Mar 21;135(12):e726-e779. doi:10.1161/CIR.0000000000000471.

3. Beaumier M., Murray B. A., Despatis M. A., Patry J., Murphy C., Jin S. Best practice recommendations for the prevention and management of peripheral arterial ulcers. In: *Foundations of Best Practice for Skin and Wound Management*. A supplement of *Wound Care Canada*; 2020.
4. Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B. Chronic atypical ulcers of lower extremities: clinical presentations, principles of diagnosis and treatment. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2023;26(2):49-64. (In Russ.). doi:10.29039/2070-8092-2023-26-2-49-64
5. Butyrskii A. G., Butyrskaya I. B. Venous ulcers: new data to solve the ancient problem. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2023;26(3):120-130. (In Russ.). doi: 10.29039/2070-8092-2023-26-3-120-130
6. Canadian Nutrition Society, Canadian Malnutrition Task Force. Canadian Nutritional Screening Tool (CNST). 2014. URL: <http://nutritioncareinCanada.ca/sites/default/uploads/files/CNST.pdf>. (Accessed January 14, 2021).
7. Laporte M., Keller H. H., Payette H., Allard J. P., Duerksen D. R., Bernier P., Jeejeebhoy K., Gramlich L., Davidson B., Vesnaver E., Teterina A. Validity and reliability of the new Canadian Nutrition Screening Tool in the 'real-world' hospital setting. *Eur J Clin Nutr*. 2015 May;69(5):558-64. doi:10.1038/ejcn.2014.270.
8. Clinical guidelines «Mononeuropathies». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415453/5e480143b4cfaeadc8b334f4b062bd989265d3cb/. (Accessed 17.10.2023). (In Russ.).
9. Purcell A., Buckley T., King J., Moyle W., Marshall A. P. Topical Analgesic and Local Anesthetic Agents for Pain Associated with Chronic Leg Ulcers: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care*. 2020 May;33(5):240-251. doi:10.1097/01.ASW.0000658572.14692.fb
10. Woo K. Y., Coutts P. M., Price P., Harding K., Sibbald R. G. A randomized crossover investigation of pain at dressing change comparing 2 foam dressings. *Adv Skin Wound Care* 2009;22(7):304-10. doi:10.1097/01.ASW.0000305483.60616.26.
11. Jensen J., Goodson W., Hopf H., Hunt T. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126(9):1131-1134. doi:10.1001/archsurg.1991.01410330093013.
12. Shanmugam V. K., Couch K. S., McNish S., Amdur R. L. Relationship between opioid treatment and rate of healing in chronic wounds: opioids in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25(1):120-30. doi:10.1111/wrr.12496.
13. Moore Z., Butcher G., Corbett L. Q., McGuinness W., Snyder R. J., van Acker K. Exploring the concept of a team approach to wound care: Managing wounds as a team. *J Wound Care*. 2014 May;23 Suppl 5b:S1-S38. doi:10.12968/jowc.2014.23.Sup5b.S1.
14. Boersema G. C., Smart H., Giaquinto-Cilliers M. G.C, Mulder M., Weir G. R, Bruwer F. A., Idensohn P. J, Sander J. E., Stavast A., Swart M., Thiart S., Van der Merwe Z. Management of Nonhealable and Maintenance Wounds: A Systematic Integrative Review and Referral Pathway. *Adv Skin Wound Care*. 2021 Jan;34(1):11-22. doi: 10.1097/01.ASW.0000722740.93179.9f.
15. Moulin D., Boulanger A., Clark A. J., Clarke H., Dao T., Finley G. A., Furlan A., Gilron I., Gordon A., Morley-Forster P. K., Sessle B. J., Squire P., Stinson J., Taenzer P., Velly A., Ware M. A., Weinberg E. L., Williamson O. D. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. doi:10.1155/2014/754693.
16. Moya-López J., Costela-Ruiz V., García-Recio E., Sherman R. A., De Luna-Bertos E. Advantages of maggot debridement therapy for chronic wounds: a bibliographic review. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(10):515-25. doi:10.1097/01.ASW.0000695776.26946.68.
17. Stacey M. C. Biomarker directed chronic wound therapy – a new treatment paradigm. *J Tissue Viability*. 2020;29(3):180-183. doi:10.1016/j.jtv.2019.12.006.
18. Sibbald R. G., Elliott J. A., Persaud-Jaimangal R., Goodman L., Armstrong D. G., Harley C., Coelho S., Xi N., Evans R., Mayer D. O., Heil J., Kotru B., Delmore B., LeBlanc K., Ayello E., Smart H., Tariq G., Somayaji R. Wound Bed Preparation 2021. *Advances in Skin & Wound Care*. 2021 April 34(4):183-195. doi:10.1097/01.ASW.0000733724.87630.d6.
19. Sibbald R. G, Elliott J. A., Ayello E. A., Somayaji R. Optimizing the moisture management tightrope with Wound Bed Preparation 2015. *Adv Skin Wound Care*. 2015;28(10):466-76. doi:10.1097/01.ASW.0000470851.27030.98.
20. Savchenko Yu. P., Fedosov S. R. Methods of wound surface size determination. *Grekov Herald of Surg*. 2007;166(1):102-105. (In Russ.).
21. Nicholas M. N., Yeung J. Current status and future of skin substitutes for chronic wound healing. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(1):23-30. doi: 10.1177/1203475416664037
22. Barber C., Watt A., Pham C. Bioengineered skin substitutes for the management of wounds: a systematic review. 2006. In: *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK72958/>.

23. Kanapathy M., Smith O. J., Hachach-Haram N., Bystrzonowski N., Mosahebi A., Richards T. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of epidermal grafting for wound healing. *Int Wound J.* 2017 Dec;14(6):921-928. doi:10.1111/iwj.12729.
24. Rhee S. M., Valle M. F., Wilson L. M., Lazarus G., Zenilman J. M., Robinson K. A. Negative pressure wound therapy technologies for chronic wound care in the home setting: A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2015 Jul-Aug;23(4):506-17. doi:10.1111/wrr.12295.
25. Negative Pressure Wound Therapy for Infected Wounds: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Recommendations for Use. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Ottawa, Ontario; 2015:1–26. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0677%20NPWT%20for%20Infected%20Wounds%20Final.pdf>. (Accessed 17.10.2023).
26. Butyrskii A. G., Skoromny A. N., Novodranov V. V. Clinical and cytological comparisons in the care of septic complicated forms of diabetic foot syndrome by NPWT method. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2023;26(1):12-21. (In Russ.). doi: 10.29039/2070-8092-2023-26-1-12-21.
27. Ontario Health Technology Advisory Committee. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: OHTAC Recommendation. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017 May 12;17(5):1-142.
28. Chang Y.R., Perry J., Cross K. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Chronic Wound Healing: A Systematic Review of Current Evidence. *Plast Surg (Oakv).* 2017 Feb;25(1):21-26. doi:10.1177/2292550317693813.
29. Voigt J., Wendelken M., Driver V., Alvarez O. M. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011 Dec;10(4):190-9. doi:10.1177/1534734611424648.
30. Freeman H. P. The origin, evolution, and principles of patient navigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Oct;21(10):1614-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0982

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Вяльцева Ю. В., Рымаренко Н. В., Бобрышева А. В., Крюгер Е. А.

Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Вяльцева Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: vyaltseva1980@gmail.com

For correspondence: Vyaltseva Y. V., PhD, Assistant of the Department of Pediatrics with a course of pediatric infectious diseases, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: vyaltseva1980@gmail.com

Information about authors:

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены клинико-эпидемиологические особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции, а также современные терапевтические и профилактические тактики согласно литературным данным. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языке в базах данных MedLine, eLIBRARY по следующим ключевым словам: цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус, дети, профилактика, диагностика, лечение, с 2009 по 2023 год. Врожденная цитомегаловирусная инфекция является самой распространённой врожденной инфекцией и ведущей причиной нарушения развития нервной системы и нейросенсорной глухоты. В отличие от других врождённых инфекций, таких как краснуха и токсоплазмоз, материнский иммунитет к цитомегаловирусу не защищает плод от заражения цитомегаловирусной инфекцией в полной мере. Доказано, что вертикальная трансмиссия вируса может осуществляться в двух вариантах: при первичном заражении матери в неиммунном организме и при реактивации латентного вируса, либо повторном инфицировании новым штаммом цитомегаловируса. Кроме того возможна реализация обоих факторов при имеющемся специфическом иммунитете. Последние 4 десятилетия активно ведутся исследования сложной динамики передачи цитомегаловируса от матери плоду, прогнозирования последствий для здоровья ребёнка. Оптимизация методов специфической профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных и лечения новорождённых продолжает оставаться обсуждаемой проблемой. Представленные нами данные литературы по врожденной цитомегаловирусной инфекции показывают ключевое значение раннего применения противовирусной терапии препаратами прямого действия, которые являются надёжным и эффективным средством лечения пациентов с манифестными формами данного заболевания. Отсутствие своевременной специфической терапии ганцикловиром неуклонно повышает глубину когнитивного дефицита, который сохраняется в дальнейшей жизни ребёнка, поскольку в отличие от других поражений органов-мишеней повреждение ЦНС обычно является необратимым.

Ключевые слова: врождённая цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус, дети, диагностика, лечение, профилактика.

MODERN CONCEPTS OF DIAGNOSTICS, THERAPY AND PREVENTION OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Vyaltseva Y. V., Rymarenko N. V., Bobrysheva A. V., Kryuger E. A.

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

SUMMARY

This article discusses the clinical and epidemiological characteristics of congenital cytomegalovirus infection as well as modern therapeutic and preventive approaches suggested in literature. The literature review uses the Russian and English data found in MedLine and eLIBRARY databases with the use of the following keywords: cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, children, prevention, diagnosis, treatment, from 2009 to 2023. Congenital cytomegalovirus infection is the most common congenital infection and a leading cause of neurodevelopmental disorders. Over the past four decades the medical community has been actively conducting research on the complex dynamics of the cytomegalovirus transmission from mother to fetus and the possibility to predict its consequences on a child's health. It is known that, unlike immunity to intrauterine infections such as rubella and toxoplasmosis, the maternal immunity to cytomegalovirus does not fully protect the fetus from the infection with the same virus. As many recent studies confirmed, the vertical transmission of

cytomegalovirus can occur not only during mother's primary infection, but also during the reinfection with a new strain of cytomegalovirus. The improvement of specific preventive approaches during pregnancy and the medical treatment of newborns continues to be a discussed problem. The domestic clinical guidelines of 2023 suggest that congenital CMV infection should be treated with antiviral drugs, which in the Russian Federation continue to belong to "off-label" group. The presented literature review on congenital cytomegalovirus infection highlights the crucial importance of an early administration of antiviral therapy with direct-acting drugs, which prove to be a reliable and effective means of treating patients with manifest forms of this disease. The failure to administer ganciclovir on early stages progressively increases the depth of cognitive deficit, which remains through the child's further life, as the damage to the central nervous system, unlike other target organ damages, is usually irreversible.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, diagnostics, treatment, ganciclovir.

В этом обзоре будут обсуждаться существующие литературные данные клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) при её естественном течении, а также рассмотрены алгоритмы диагностики и лечения матерей и младенцев, поражённых этим вирусом. Поиск литературы осуществлялся на русском и английском языках в базах данных MedLine, eLIBRARY по следующим ключевым словам: цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус, дети, профилактика, диагностика, лечение, с 2009 по 2023 год.

Врождённая цитомегаловирусная (ВЦМВ) инфекция является самой распространённой врожденной инфекцией и ведущей причиной нарушения развития нервной системы и нейросенсорной глухоты.

С момента открытия в 1881 году немецким учёным Риббером цитомегаловирусной инфекции как самостоятельного заболевания прошло уже более 140 лет [1]. Последние 4 десятилетия активно ведутся исследования сложной динамики передачи цитомегаловируса от матери плоду, прогнозирования ее последствий для здоровья ребёнка и возможных методов профилактики и лечения [2]. Однако по-прежнему остаётся много нерешённых вопросов, касающихся этиотропной терапии и эффективности методов профилактики данного заболевания.

Цитомегаловирус (ЦМВ) принадлежит к семейству Herpesviridae, подсемейству Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus и виду Human herpesvirus 5. Как и все герпесвирусы, ЦМВ обладает биологическими свойствами латентности и реактивации и, следовательно, является пожизненной инфекцией. В настоящее время зарегистрировано 4 штамма ЦМВ: АД 169, Davis, Kerr, Towne 125. Вирусная частица ЦМВ состоит из трёх различных областей. К ним относятся внутренний икосаэдрический капсид, тегумент и внешняя липидная двухслойная оболочка, которая содержит несколько гликопротеинов, кодируемых вирусом. К особенностям ЦМВ по сравнению с другими герпес-вирусами относят необычайно крупный ДНК-геном, состоящий из уникальных

длинных и уникальных коротких сегментов, каждый из которых заключён в скобки концевыми повторами. Это обеспечивает потенциальную возможность каждой вирусной частицы к формированию 4 различных изомерных конфигураций этих сегментов, что, в свою очередь, и объясняет вариативность штаммов ЦМВ по вирулентности, тропизму и патогенному потенциалу. Белки ЦМВ, которые стали потенциальными кандидатами на субъединичные вакцины, обобщены и представлены в таблице [1; 2; 3].

С клинической точки зрения понимание этих механизмов объясняет явление повторного заражения новым штаммом ЦМВ у женщин с предшествующим иммунитетом до беременности и способность вируса уходить от иммунного ответа, что создаёт проблему в создании вакцин против ЦМВ и специфических противовирусных препаратов, учитывая быстро меняющуюся природу «мишени» [4; 7; 8; 9].

Цитомегаловирус встречается повсеместно и не имеет сезонных изменений, поражая от 60% до 70% взрослых в промышленно развитых странах и почти 100% в странах с развивающейся экономикой. В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50% до 80% [3; 9].

В 2017 году Европейский Консенсус по борьбе с врожденной ЦМВИ [12] утвердил, что данная инфекция является самой распространённой в развитых странах. По результатам мета-анализа 77 исследований, проводившихся в 36 странах, были проанализированы данные более полумиллиона новорождённых, врождённая ЦМВИ наблюдалась в 0,67%. При этом серопозитивность к ЦМВ в странах с развивающейся экономикой была в 3 раза выше, чем в развитых странах. Согласно имеющимся данным врожденной ЦМВИ в Европе страдают 0,2-0,5% новорождённых, в Великобритании – 0,3-0,4%, в Соединённых Штатах – 0,3-0,6%. Показатели ежегодной заболеваемости врожденной ЦМВИ в РФ за период 2008-2018 гг. имеют тенденцию к снижению с 0,5 на 100 тыс. населения в 2008 году до 0,09 на 100 тыс. населения в 2018 году. Однако количество зарегистрированных случаев болезни ничтожно

Таблица 1. Белки, кодируемые ЦМВ, в субъединичных вакцинах, которые в настоящее время проходят клинические испытания.

Генный продукт	Функция белка и иммунный ответ хозяина
Оболочечные гликопротеины (внешняя липидная двухслойная оболочка)	
Гликопротеин В (gB)	Этот гликопротеин необходим для проникновения ЦМВ во все типы клеток. gB обладает высокой иммуногенностью и является основной мишенью для нейтрализующих антител и цитотоксических Т-лимфоцитов. gB являлся основным белком в разработке субъединичной вакцины для профилактики ЦМВИ у серонегативных лиц.
Пентамерный комплекс белков ЦМВ gH/gL/UL128-131	Пентамерный комплекс белков gH/gL/UL128-131 на вирусной оболочке необходим для проникновения вместе с gB ЦМВ в эндотелиальные/эпителиальные клетки. Этот ПК является мишенью для нейтрализующих антител хозяина, которые блокируют инфекцию на поверхности эндотелиальных и эпителиальных клеток, и находится в центре внимания клинических вакцин вместе с gB.
Структурные белки (тегументный слой)	
Фосфопротеин 65 (pp65)	Белок вирусного тегумента отвечает за уклонение от иммунного ответа хозяина, являясь мишенью цитотоксических Т-лимфоцитов и нейтрализующих антител. Белок включен в вакцины против ЦМВ, направленные на профилактику заболеваний у пациентов с трансплантацией кроветворных и паренхиматозных органов.
Неструктурные белки	
Ранний антиген (IE1)	Этот белок играет роль в модуляции среды клетки-хозяина для экспрессии вирусных генов, является мишенью цитотоксических Т-лимфоцитов и нейтрализующих антител. Белок включен в вакцины против ЦМВ, направленные на профилактику заболеваний у пациентов с трансплантацией кроветворных и паренхиматозных органов.

мало по сравнению с расчётным числом случаев у младенцев, потому что представленные данные не отражают реальной картины в государстве. ЦМВИ является самой частой TORCH инфекцией [1; 3; 5; 12].

В структуре заболеваемости врожденной ЦМВИ имеются также расовые, этнические и социально-экономические отличия. Так, новорожденные афроамериканцы непропорционально чаще страдают врожденной ЦМВИ, в три раза чаще, чем белые новорожденные, и в 9 раз чаще, чем новорожденные азиатского происхождения. Исследователи это связывают с социальными детерминантами здоровья и системным расизмом, т.к. серопозитивные беременные женщины в преобладающем большинстве проживают в городских районах с низкими доходами среди маргинализированных в расовом отношении групп [9; 10; 12].

Несмотря на повсеместное распространение и высокую ЦМВ-серопозитивность населения, эпидемических вспышек до настоящего времени не описано, т.к. вирус относится к оппортунистическим и наиболее часто у иммунокомпетентных

взрослых протекает бессимптомно с латентным персистированием. Однако, учитывая то, что при беременности развиваются эволюционно приспособительные механизмы физиологического иммунодефицита, врожденная цитомегаловирусная инфекция приобретает особое значение [2; 13].

В отличие от других врожденных инфекций, таких как краснуха и токсоплазмоз, материнский иммунитет к ЦМВ не защищает плод от заражения ЦМВИ [2]. Известно, что вертикальная трансмиссия вируса может осуществляться в двух вариантах: при первичном заражении матери в неиммунном организме, а также при реактивации латентно персистирующего ЦМВ или при повторном инфицировании новым штаммом вируса. Кроме того возможна реализация обоих факторов при имеющемся специфическом иммунитете. На сегодняшний день среди беременных женщин частота выявления ЦМВ-IgG антител достигает 42,6-94,5% [1; 8].

Первичное инфицирование диагностируется у 2% беременных. Однако, как доказано исследованиями последнего времени, реактивация латентно персистирующего вируса или повторное инфици-

рование новым штаммом ЦМВ наблюдается существенно чаще, чем первичное заражение, отвечая за три четверти всех инфицированных детей с врожденной ЦМВ инфекцией. Частота врожденной передачи ЦМВ достигает 50% у женщин, заразившихся первичной ЦМВ во время беременности, и менее 2% у женщин с не первичной инфекцией. Известно, что при первичном заражении риск вертикальной трансмиссии вируса возрастает по мере увеличения срока беременности (с 30% в 1-м триместре до 72% в 3-м триместре). Таким образом, врожденная ЦМВИ возрастает по частоте (но уменьшается по тяжести последствий) по мере увеличения срока беременности [3; 5; 13].

Предшествующая ЦМВ инфекция и циркулирующие антитела обеспечивают некоторую защиту, снижая риск вертикальной передачи и тяжесть проявлений врожденных инфекций. При реактивации латентно персистирующего ЦМВ или его реинфекции во время беременности частота вертикальной трансмиссии наблюдается в среднем 1,5-2% случаев, в то время как при повторном заражении новым штаммом ЦМВ достигает до 20% [1; 4].

Аномалии, вызванные ЦМВ, зависят от срока инфицирования во время беременности и соответствуют стадиям развития мозга плода. Также фактором высокого риска вертикальной трансмиссии ЦМВ при первичном инфицировании беременной является присутствие генома вируса в крови и околоплодных водах [3]. Установлено, что при инфицировании на ранних сроках гестации наблюдаются наиболее тяжелые пороки развития нервной системы, т.к. нарушается созревание коры головного мозга плода вследствие aberrантной миграции, образования и организации нейронов. Это может приводить к полимикрогрии, гипоплазии мозжечка и, реже, к лиссэнцефалии. Внутриутробная ЦМВИ может привести к следующим грубым врожденным аномалиям развития: ан-, микро-, гидро-, порэнцефалии, гипоплазии легких, нарушению строения бронхиального дерева и легочных сосудов, гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, атрезии пищевода, аномалиям строения почек, рубцовым стенозам мочевыводящих путей, дефектам межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластозу миокарда, сужению аорты, микрофтальмии, дефекту строения внутренней глазной камеры, гипопластической дисплазии тимуса [5]. ЦМВ занимает 2-е место по тератогенному потенциалу после вируса краснухи. Врожденные пороки развития, сформированные на ранних сроках гестации, в большинстве случаев несовместимы с жизнью. Развитие органной патологии у плода и задержка его внутриутробного развития обусловлены как прямым повреждающим действи-

ем ЦМВ, так и внутриутробной гипоксией при вирусном поражении плаценты и плацентарной недостаточности.

Кроме сроков заражения ЦМВ при беременности областью активных исследований являются механизмы и защитные факторы. Недавний мета-анализ беременностей двойней, протекающих на фоне ЦМВИ, выявил повышенный уровень вертикальной передачи инфекции (59% против 31% при одноплодной беременности) и дискордантность ЦМВИ в 50% беременностей двойней (21 из 42). Конкордантность врожденной ЦМВИ наблюдалась у 95% пар монозиготных близнецов и 38% пар дизиготных близнецов, что привело к предполагаемой наследственности 94%. Эти данные указывают на возможные плацентарные различия или генетические факторы, обуславливающие повышенную восприимчивость к вертикальной передаче ЦМВ [11].

В последнее время внимание исследователей было привлечено к роли ЦМВ во внутриутробной гибели плода и невынашивании беременности. В большом многоцентровом исследовании в США, изучавшем внутриутробную гибель плода вследствие инфекционной этиологии, ЦМВ был определен как вероятная причина в 8% случаев. Это основано на предыдущей работе в Австралии, которая выявила ЦМВ при вскрытии плода в 15% случаев мертворождения на сроке гестации >20 недель [1].

В зависимости от сроков заражения, врожденную ЦМВИ классифицируют на пренатальную, интранатальную и постнатальную (латентную, персистирующую и реактивированную инфекцию), выделяют развившуюся в результате первичного или повторного заражения (острая инфекция, реактивация вируса и реинфекция) [3]. Врожденную ЦМВИ отличают от приобретенной формы, при которой инфицирование происходит после 3 недель жизни. В группу риска приобретенной формы ЦМВИ входят недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также доношенные дети с тяжелой сопутствующей врожденной или приобретенной патологией [14].

Исторически в клинической классификации врожденной ЦМВИ выделяют бессимптомную и манифестную форму или ЦМВ-болезнь. У большинства младенцев (от 85% до 90%) врожденная ЦМВИ протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями, однако в 10-15% развиваются генерализованные формы [5; 13; 15]. В менее чем 5% случаев развивается тяжелая ЦМВИ с классической триадой по типу «черничного кекса» (маленький для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь) [1]. Манифестную форму врожденной

ЦМВИ с 2015 года классифицируют по степени тяжести заболевания. При этом в международной литературе диагностические критерии симптоматической инфекции широко различаются. В РФ среднетяжелая и тяжелая формы характеризуются клиническими и инструментальными проявлениями поражения ЦНС, жизнеугрожающим течением заболевания или такими множественными проявлениями, как: петехиями, желтухой, гепатомегалией, спленомегалией, микроцефалией, нейросенсорной тугоухостью, и другими неврологическими симптомами, а также маленькой массой для гестационного возраста. Лабораторные данные могут включать тромбоцитопению, повышение трансаминаз, прямую гипербилирубинемия, хориоретинит. К данным нейровизуализации, характеризующим поражение центральной нервной системы, относят следующее: кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатацию, субэпиндимальные псевдокисты, атрофию коры, гипоплазию мозжечка, мозговую гипоплазию, аномалии белого вещества, нарушение миграции серого и белого вещества, дисплазию гипокампа, лентикюлостриарную васкулопатию. К наиболее тяжёлым проявлениям генерализованной ЦМВ-инфекции относят поражение костного мозга, печени, ЖКТ и нервной системы. При такой форме врожденной ЦМВИ летальность у новорождённых достигает 5-7% [1; 3; 4].

Отличительной особенностью лёгкой формы является изолированный характер клинических проявлений: один или два незначимых или транзиторных клинических синдрома, таких как невыраженная гепатомегалия, однократно зафиксированные тромбоцитопения или повышение аланинаминотрансфераз [3; 14].

При развитии клинически манифестных форм у 20%-60% детей формируются такие тяжёлые и среднетяжёлые необратимые аномалии развития, как: нарушение слуха, эпилепсия, задержка умственного, психомоторного и речевого развития, атрофия зрительного нерва. Lanzieri и соавт. наблюдали за 76 детьми с манифестной ЦМВИ в среднем до 13 лет, обнаружив в 43% умственную отсталость, в 74% нейросенсорную тугоухость, в 27% нарушение зрения и в 42% как умственную отсталость, так и нейросенсорную тугоухость. Врожденная ЦМВИ также считается распространённой среди детей с церебральным параличом, хотя, по-видимому, не существует определённого фенотипа церебрального паралича, связанного с ЦМВ. Некоторые предварительные исследования указывают на возможную корреляцию между симптоматической ЦМВИ и расстройством аутистического спектра [18; 19; 26].

В классификации также выделяют клинически бессимптомную ЦМВИ с изолированной нейросенсорной тугоухостью. Мнения экспертов в литературе относительно этой формы разнятся. Так некоторые утверждают, что эта форма является маркёром поражения ЦНС и, следовательно, её следует рассматривать и лечить так же, как симптоматическую форму заболевания [1; 15; 23].

Субклиническая форма врожденной ЦМВИ развивается у 30-90% инфицированных новорождённых. Однако при её развитии у 0-20% детей в дальнейшем развиваются отдалённые необратимые последствия. Отмечается, что отсутствие видимых признаков ЦМВИ при рождении не всегда связано с бессимптомной инфекцией (определяемой как отсутствие клинических, лабораторных признаков или внутричерепных аномалий при рождении) [3; 14].

В одном из лонгитюдных исследований детей с бессимптомной ЦМВ в подростковом возрасте Lopez и др. обнаружили, что у пациентов с нейросенсорной тугоухостью (но не у детей с типичным слухом) были более низкие показатели вербальных навыков по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, было связано с потерей слуха. У детей из этой группы не было никаких различий в невербальном интеллекте или успеваемости по математике и чтению между подростками с врожденной ЦМВИ, проявляющейся нейросенсорной тугоухостью, и здоровыми братьями и сёстрами из контрольной группы. При бессимптомной врожденной ЦМВИ с потерей слуха и без неё Pinninti и соавт. почти у половины (до 45%) выявили нарушения вестибулярной функции различной степени выраженности, у 46% - нарушения зрения, у 30% - нарушения равновесия диагностируются в младшем школьном возрасте [1]. Скрининг слуха, проводимый во многих развитых странах, успешно выявляет врождённое нарушение слуха у новорождённых и рекомендуется всем детям при подозрении на врожденную ЦМВ-инфекцию. В связи с развитием поздних неврологических осложнений, которые могут быть не распознаны при рождении, в Италии всем живым новорождённым с 2019 г. по 2020 г. в трех итальянских центрах был предложен универсальный неонатальный скрининг ЦМВ методом ПЦР-диагностики буккального соскоба. Подобную практику применяли также в некоторых медицинских центрах в рамках исследований, проводимых в Турции, США и Японии. Как сообщили исследователи, скрининг ЦМВИ привёл к большой чистой экономической выгоде и величайшим возможностям для оказания направленной помощи при выявлении детей с врожденной ЦМВИ и для профилактики и лечения нейросенсорной глухоты. Однако в настоящее

время универсальный неонатальный скрининг на ЦМВ не рекомендуется ни одним органом общественного здравоохранения [27].

Профилактика врожденной ЦМВИ направлена на снижение первичного и повторного заражения беременной женщины, а также на предупреждение внутриутробного инфицирования во время беременности [9; 20].

В настоящее время ни в одной стране мира рутинное скрининговое тестирование беременных женщин на ЦМВИ не является обязательным. Однако в Европе часть беременных тестируют на наличие антител IgG и IgM к ЦМВ. В Италии примерно 40% беременных женщин проходят тестирование на ЦМВ по рекомендации гинеколога или врача общей практики [4; 9].

Введение универсального рутинного скрининга на ЦМВИ у беременных женщин является одним из часто дискутируемых подходов в профилактике. Нецелесообразность рутинного скрининга международный консенсус и рекомендации РФ [12; 20] связывают с тем, что большинство детей (75%), инфицированных ЦМВИ, рождаются от ЦМВ IgG-серопозитивных женщин, а базовый иммунный статус до беременности в подавляющем большинстве не известен. Первичная ЦМВИ диагностируется лишь в 20–25% случаев беременных женщин с позитивными результатами анти-ЦМВ IgM, что объясняется тем, что анти-ЦМВ IgM могут персистировать в течение 6–9 месяцев после первичной инфекции, а также могут определяться при латентной реактивации. Международные популяционные исследования показали, что рутинный скрининг может привести к тревоге, необходимости проведения дополнительных тестов и даже ненужному прерыванию беременности [1; 4; 9]. Однако основным сдерживающим фактором является отсутствие эффективной пренатальной терапии ЦМВИ.

В 2016 г. группа японских учёных предложила неинвазивную методику прогнозирования врожденной ЦМВИ плода, основанную на выявлении аномалий внутриутробного развития плода методом УЗИ в сочетании с позитивными результатами ПЦР секрета шейки матки беременной женщины [8]. Так, согласно Консенсусу 2017 [12], при наличии гриппоподобных симптомов (лихорадка, астения, головная боль), не вызванных какой-то определённой инфекцией, или при наличии подозрительных на врождённую инфекцию плода результатов визуализации (УЗИ или МРТ) (уровень доказательности 3) беременной женщине необходимо предложить обследование на анти-ЦМВ IgG, IgM и IgA. Для ЦМВ-серонегативных беременных женщин диагностика первичной ЦМВИ должна включать обнаружение в сыворотке крови анти-ЦМВ IgG (уровень доказательности 2b). В

случае неуточнённого иммунного статуса до беременности, диагноз первичной ЦМВИ матери должен основываться на обнаружении анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью (уровень доказательности 2b) [12].

Известно, что геном ЦМВ в крови регистрируется у беременных только в 50% случаев при острой ЦМВИ [5]. Отмечено, что при первичном инфицировании в первый месяц геном вируса выявляется в 80–100% случаев при острой ЦМВИ, но в динамике выявляемость значительно снижается уже через 30 дней. При этом обнаружение ДНК ЦМВ в слюне беременной свидетельствует об инфицированности, а не является маркёром вирусной активности. Присутствие ДНК ЦМВ в моче свидетельствует о факте заражения и определённой вирусной активности, но из-за длительного обнаружения вируса в моче данный критерий не может быть единственным лабораторным маркёром активной ЦМВИ и требует дополнительных исследований. Прогностическая ценность изолированного выявления ЦМВ в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20–30%. Вероятность антенатального инфицирования плода возрастает при сочетанном выявлении ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ IgM в крови. Неоспоримым доказательством инфицирования ЦМВ плода является выявление ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови [5]. Согласно клиническим рекомендациям РФ при диагностировании у беременной острой ЦМВИ с выявлением лабораторных маркеров (антител класса IgM, низкоавидных IgG антител, ДНК ЦМВ в крови или моче), рекомендуется проведение амниоцентеза с исследованием амниотической жидкости через 5–7 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й недели гестации. Данные сроки определяются необходимым промежутком времени между инфицированием ЦМВ плода, репликацией ЦМВ в почках, выделением вируса с фетальной мочой и выявлением в амниотической жидкости. Вероятность выявления факта заражения плода ЦМВ составляет 90–100% при специфичности – 92–98%. Отсутствие генома ЦМВ в амниотической жидкости свидетельствует о том, что плод не инфицирован. Риск инфицирования ЦМВ и развития манифестной врожденной ЦМВИ у ребёнка коррелирует с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ <10³ копий/мл в 83% случаях ребёнок останется неинфицированным, при количестве ДНК ЦМВ 10³ копий/мл и более в 100% случаях ребёнок заражён. Уровень ДНК ЦМВ <10⁵ копий/мл с вероятностью 92% свидетельствует об отсутствии манифестации инфекции у плода и новорождённого. В случае если концентрация ДНК ЦМВ в

амниотической жидкости достигает 105 копий/мл и более, это означает развитие у ребёнка клинически манифестной ЦМВ-болезни. Определение ДНК ЦМВ и специфических IgM антител в пуповинной крови проводят начиная с 20-й недели беременности. Специфичность определения ДНК ЦМВ и анти ЦМВ IgM приближаются к 100%, а чувствительность колеблется в пределах от 41 до 85%. Чувствительность выявления анти ЦМВ IgM значительно уступает чувствительности выявления ДНК ЦМВ [20].

В случае верификации диагноза врожденной ЦМВИ пренатально, специфическую терапию новорождённому можно начать раньше и таким образом улучшить неврологический прогноз [4; 15; 24].

В качестве медикаментозного лечения острой или активной ЦМВИ у беременных в РФ рекомендуется использование специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Антицитомегаловирусный иммуноглобулин рекомендуется по 1 мл/кг/сут внутривенно в 3 введения с интервалом в 2 недели [19; 20].

Пренатальное лечение антицитомегаловирусным иммуноглобулином, направленное на снижение риска вертикальной передачи ЦМВ, было в центре внимания некоторых небольших исследований и двух рандомизированных исследований. На сегодняшний день некоторые нерандомизированные исследования показали эффективность данного метода [5; 17]. Однако в многоцентровом двойном слепом исследовании, проводимом Hughes и соавт. с 2012 по 2018 год и охватившем 206 082 беременных женщин, из которых 399 (56%) были с положительным результатом теста на ЦМВ, была сделана попытка оценить, снижает ли антицитомегаловирусный иммуноглобулин риск вертикальной передачи. Согласно полученным выводам ведение ЦМВ-гипериммунного глобулина, начиная со срока беременности до 24 недель, не приводило к снижению частоты врожденной ЦМВ-инфекции или перинатальной смертности более чем плацебо. В связи с этим исследование было прекращено досрочно из-за бесполезности и соображений безопасности [22].

В апреле 2023 года опубликованы данные мета-анализа [21] восьми исследований (620 женщин), в которых анализировали безопасность и эффективность пренатальной терапии валацикловиrom у беременных с ЦМВИ у матери.

По данным мета-анализа беременные, которым был назначен валацикловир (8 г/день), вводимый с момента диагностики первичной материнской инфекции до амниоцентеза, имели значительно более низкий риск реализации врожденной ЦМВ-инфекции по сравнению с женщинами, не получавшими валацикловир (три иссле-

дования; 325 плодов; объединённое отношение шансов (ОШ) 0,37 (95% ДИ, 0,21-0,64); $P < 0,001$) [21].

Также изучалось потенциальное влияние внутриутробного противовирусного лечения на улучшение последствий у плодов, инфицированных ЦМВ. Открытое исследование применения валацикловира у беременных с подтверждённым инфицированием плода ЦМВ и лёгкой симптоматикой, показало, что у большей доли младенцев после родов выявлялась бессимптомная инфекция (82%) по сравнению с показателями младенцев от женщин, не получавших валацикловир (43%) [21].

Специфическая профилактика врожденной ЦМВИ методом вакцинации женщин высокого риска в настоящее время находится в стадии клинических испытаний. Основная проблема в разработке вакцин связана с вариацией штаммов.

На сегодняшний день вакцины, прошедшие клинические испытания, в основном направлены на создание двух типов вакцин: живых аттенуированных (или вакцины с отключённой репликацией) и субъединичных вакцин (на основе комбинаций специфических рекомбинантных белков и/или пептидов ЦМВ или векторные вакцины, экспрессирующие эти представляющие интерес иммуногены). Однако, по мнению разработчиков вакцин, маловероятно, что вакцины против ЦМВ будут использоваться во время беременности. Цель вакцинации против ЦМВ будет заключаться в том, чтобы обеспечить стойкий иммунитет к вирусу до беременности, чтобы предотвратить первичное заражение, или, для женщин с иммунитетом до зачатия, повысить иммунитет к ЦМВ, чтобы предотвратить повторное заражение новым штаммом и предотвратить передачу этого штамма плоду [28; 29].

Основным диагностическим методом у новорождённых детей с подозрением на врождённую ЦМВИ является ПЦР-тестирование жидкостей организма в первые 3 недели жизни, в идеале - в течение двух недель. Инфицированные младенцы выделяют большое количество вируса со слюной и мочой; следовательно, оба эти образца обладают высокой чувствительностью и специфичностью и являются золотым диагностическим стандартом. ПЦР крови имеет более низкую чувствительность и более полезен для мониторинга активности заболевания [3; 14; 23].

На сегодняшний день, согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 года, терапия врожденной ЦМВИ проводится противовирусными препаратами, которые в РФ относятся к группе «off-label» - ганцикловир, валганцикловир. Данные противовирусные препараты обладают серьёзными побочными реакциями, а также экс-

периментально был выявлен их канцерогенный эффект и токсическое влияние на гонады. Ганцикловир противопоказан детям в возрасте до 12 лет. Учитывая высокую токсичность, данные препараты используются по жизненным показаниям при тяжёлом или среднетяжёлом течении ЦМВИ по решению врачебной комиссии и после получения информированного согласия родителей. В некоторых публикациях авторы освещают клинические случаи и когорты пациентов с описанием сочетанного использования противовирусного препарата и иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у детей с врожденной ЦМВИ [3; 5]. Противовирусную терапию необходимо начинать, по возможности, в максимально короткие сроки после верификации диагноза.

Ганцикловир рекомендован в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки путём внутривенной инфузии курсом, не превышающим 21 день, с дальнейшим переходом на перорально вводимый валганцикловир в разовой дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки. Валганцикловир является препаратом выбора в связи с меньшей токсичностью. При возможности перорального введения и усвоения препарата лечение рекомендуется начинать с валганцикловира либо переходить на терапию валганцикловиром в кратчайшие сроки. Рекомендованный курс терапии - 6 месяцев [3; 14; 24].

В рандомизированных исследованиях, проведенных Kimberlin соавт., при сравнении применения валганцикловира 6-ти месячным и 6-ти недельным курсом слуховая функция улучшалась или оставалась нормальной через 12 месяцев (73% против 57%, $P=0,01$). Также отмечались лучшие показатели развития нервной системы по шкале Бэйли (Bailey-III) нейроразвития младенцев и детей раннего возраста, по языковому компоненту ($P=0,004$) и по шкале рецептивного общения ($P=0,003$) [24; 26].

Специфическая профилактика ЦМВИ у беременных является важнейшим компонентом предотвращения реализации инфекции. Уточнение и дополнение алгоритма диагностики маркеров ЦМВ у беременных и врожденной ЦМВИ у плода, а также оптимизация методов специфической профилактики ЦМВ у беременных и лечения новорождённых продолжает оставаться обсуждаемой проблемой.

Представленные нами данные литературы врожденной ЦМВИ показывают ключевое значение раннего применения ганцикловира для лечения генерализованных манифестных форм инфекции. Именно противовирусная терапия препаратами прямого действия (ганцикловир и валганцикловир) является надёжным и эффективным средством лечения пациентов с манифестными формами врожденной ЦМВИ. Реальная практика

нередко показывает сомнения и нерешительность врачей при назначении ганцикловира для лечения детей с врожденной ЦМВИ, учитывая возможные побочные действия препарата. Часто лечение ганцикловиром откладывается даже при генерализованной форме инфекции, и терапия начинается с антицитомегаловирусного иммуноглобулина, с последующим присоединением ганцикловира при появлении отрицательной динамики заболевания. Данная практика может значительно ухудшить и без того серьёзный прогноз.

Откладывание начала терапии ганцикловиром в надежде на получение достаточного эффекта от изолированного применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина в большинстве случаев не оправдывает ожиданий. Кроме того, манифестная форма ЦМВИ в 60-90% случаев протекает с развитием поражения центральной нервной системы [14; 15; 16], что при отсутствии своевременной специфической терапии ганцикловиром неуклонно повышает глубину когнитивного дефицита, который сохраняется в дальнейшей жизни ребёнка, поскольку в отличие от других поражений органов-мишеней повреждение ЦНС обычно является необратимым [15; 24].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Megan H. P., Schleiss M. R. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2021055896. doi:10.1542/peds.2021-055896.
2. Mussi-Pinhata M. M., Yamamoto A. Y. Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S15-S22. doi:10.1093/infdis/jiz443.
3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260_2. (Дата обращения: 5.09.2023).
4. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: рекомендации ICCRG и аспекты менеджмента, находящиеся на этапе клинических испытаний. *Здоровье ребенка*. 2018;13(2):187–193.
5. Шахгильдян В. И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):61–72.
6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res March*. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38.
7. Concetta M., Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges

in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 17;43(1):38. doi:10.1186/s13052-017-0358-8.

8. Извекова И. Я., Михайленко М. А., Краснова Е. И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. *Лечащий врач.* 2018;4:90–95.

9. Ssentongo P., Hehnly C. B. S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120736. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20736.

10. Fowler K. B., Ross S. A., Shimamura M. Racial and ethnic differences in the prevalence of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2018;200:196–201.

11. Hutton J., Rowan P. J. Vertical transmission and discordance of cytomegalovirus in twin pregnancies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:676988. doi:10.3389/fcimb.2021.676988.

12. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017;36(12):1205–1213.

13. Fowler K. B., Boppana S. B. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):149–154.

14. Панченко А. С., Бем Е. В., Чумакова Г. Н., Мызникова И. В. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):206–214. doi:10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.

15. Oliver S. E., Cloud G. A., Sánchez P. J. Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir Therapy in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections Involving the Central Nervous System. *Clin Virol.* 2009;46(Suppl. 4):S22–S26.

16. Cheeran MC-J., Lokensgard J. R., Schleis M. R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clinical Microbiology Reviews.* 2009;22(1):99–126. doi: 10.1128/cmr.00023-08.

17. Холоднова Н. В., Мазанкова Л. Н., Вольтер А. А., Турина И. Е. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции.* 2019;18(3):46–52.

18. Lanzieri T. M., Dollard S. C., Bialek S. R., Grosse S. D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014;22:44–8.

19. Рогозина Н. В., Васильев В. В., Гринева А.А. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирус-

ной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(6): 89–93.

20. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых: Клинические рекомендации. 2016. URL:https://sr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1. (Дата обращения: 18.09.2023).

21. D’Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil F.A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection : systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):436–444. doi:10.1002/uog.26136.

22. Hughes B. L., Rebecca G., Cilfton G., Rouse D. J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2021;385(5):436–444. doi:10.1056/NEJMoa1913569.

23. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(4):371–375. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22309.

24. Shim G. H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384–394. doi:10.3345/cep.2022.01032.

25. Барычева Л. Ю., Голубева М. В., Кабулова М. А. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Фундаментальные исследования.* 2014;(4, часть 2):237–241.

26. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection: A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7):1246. doi:10.3390/children10071246.

27. Chierighin A., Pavia C., Turello G., Borgatti E. C., Baiesi Pillastrini F., Gabrielli L., Gibertoni D., Marsico C., De Paschale M., Manco M. T., Ruscitto A., Pogliani L., Bellini M., Porta A., Parola L., Scarasciulli M. L., Calvario A., Capozza M., Capretti M. G., Laforgia N., Clerici P., Lazzarotto T. Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study. *Front Pediatr.* 2022;10:909646. doi:10.3389/fped.2022.909646.

28. Scarpini S., Morigi F., Betti L., Dondi A., Biagi C., Lanari M. Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):551. doi:10.3390/vaccines9060551.

29. Plotkin S. A., Wang D., Oualim A., Diamond D. J., Kotton C. N., Mossman S., Carfi A., Anderson D., Dormitzer P. R. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus.

J Infect Dis. 2020;221(Suppl 1):S113-S122. doi:10.1093/infdis/jiz447.

30. Schleiss M. R. Chapter Cytomegalovirus. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module Volume 17: Maternal Immunization. Glob. libr. women's med; 2023. doi:10.3843/GLOWM.419483.

REFERENCES

1. Megan H. P., Schleiss M. R. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. Pediatrics. 2022;150(2):e2021055896. doi:10.1542/peds.2021-055896

2. Mussi-Pinhata M. M., Yamamoto A. Y. Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. J Infect Dis. 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S15-S22. doi:10.1093/infdis/jiz443.

3. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical guidelines. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260_2. (Accessed September 5, 2023). (In Russ.).

4. Logvinova O. L., Pomazunovskaya E. P., Sokur O. S. Congenital cytomegalovirus infection: ICCRG guidelines and management aspects that are at the stage of clinical trials. Child's health. 2018;13(2):187–193. ((In Russ.).

5. Shakhgildyan V. I. Congenital cytomegalovirus infection: current challenges and possible solutions. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2020;8(4): 61-72. (In Russ.).

6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Birth Defects Res March. Ital J Pediatr. 2017;43(1):38.

7. Concetta M., Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Ital J Pediatr. 2017;43(1):38. doi:10.1186/s13052-017-0358-8.

8. Izvekova I. Ya., Mihaylenko M. A., Krasnova E. I. Cytomegaloviral infection in therapeutic practice: modern algorithm of diagnostics and treatment. Lechashi Vrach. 2018;4:90–95. (In Russ.).

9. Ssentongo P., Hehnly C. B. S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120736. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20736.

10. Fowler K. B., Ross S. A., Shimamura M. Racial and ethnic differences in the prevalence of congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2018;200:196 – 201.

11. Hutton J., Rowan P.J. Vertical transmission and discordance of cytomegalovirus in twin pregnancies. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11: 676988. doi:10.3389/fcimb.2021.676988.

12. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2017;36(12):1205–1213.

13. Fowler K. B., Boppana S. B. Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol. 2018;42(3):149–154.

14. Panchenko A. S., Bem E. V., Chumakova G. N., Myznikova I. V. Features of the course of postnatal cytomegalovirus infection in full-term infants. Observations from clinical practice. Russian Medical Journal. Mother and child. 2023;6(2):206-214.

15. Oliver S. E., Cloud G. A., Sánchez P. J. Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir Therapy in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections Involving the Central Nervous System. Clin Virol. 2009;46(Suppl. 4):S22–S26.

16. Cheeran M.C.-J., Lokensgard J.R., Schleis M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. Clinical Microbiology Reviews. 2009;22(1):99-126. doi: 10.1128/cmr.00023-08

17. Kholodnova N. V., Mazankova L. N., Volter A. A., Turina I. E. The modern view of congenital Cytomegalovirus infection. Children infections. 2019;18 (3):46–52. (In Russ.). doi:10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52

18. Lanzieri T. M., Dollard S. C., Bialek S. R., Grosse S. D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. Int J Infect Dis. 2014;22:44–8.

19. Rogozina N. V., Vasil'ev V. V., Grineva A. A. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2019;64(6):89–93. (In Russ.).

20. Cytomegalovirus disease in adults: Clinical guidelines 2016. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1. (Accessed September 18, 2023). (In Russ.).

21. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil F. A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection : systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(4):436–444. doi:10.1002/uog.26136.

22. Hughes B. L., Rebecca G., Cilfton G., Rouse D. J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2021; 385(5):436–444. doi:10.1056/NEJMoal913569.

23. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening

in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(4):371–375. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22309.

24. Shim G.H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384–394. doi:10.3345/cep.2022.01032.

25. Barycheva L.Yu., Golubeva M. V, Kabulova M. A. Formirovanie porokov razvitiya u detej s vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekciej. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;(4, part 2): 237-241. (In Russ.).

26. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection: A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7):1246. doi:10.3390/children10071246.

27. Chiereghin A., Pavia C., Turello G., Borgatti E.C., Baiesi Pillastrini F., Gabrielli L., Gibertoni D., Marsico C., De Paschale M., Manco M. T., Ruscitto A., Pogliani L., Bellini M., Porta A., Parola L., Scarasciulli M.L., Calvario A., Capozza M., Capretti

M. G., Laforgia N., Clerici P., Lazzarotto T. Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study. *Front Pediatr.* 2022; 10:909646. doi:10.3389/fped.2022.909646.

28. Scarpini S., Morigi F., Betti L., Dondi A., Biagi C., Lanari M. Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):551. doi:10.3390/vaccines9060551.

29. Plotkin S. A., Wang D., Oualim A., Diamond D. J., Kotton C. N., Mossman S., Carfi A., Anderson D., Dormitzer P. R. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S113-S122. doi:10.1093/infdis/jiz447.

30. Schleiss M. R. Chapter Cytomegalovirus. *The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module Volume 17: Maternal Immunization.* *Glob. libr. women's med;* 2023. doi:10.3843/GLOWM.419483

СЕНИЛЬНАЯ КОЛЛАГЕНОПАТИЯ

Килесса В. В., Жукова Н. В., Шкадова М. Г., Лутай Ю. А., Костюкова Е. А., Максимова Е. В.

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Жукова Наталья Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. 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), Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute 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 Yu. A., <https://orcid.org/0000-0003-1318-1069>

Kostyukova E. A., <https://orcid.org/0000-0002-3311-2346>

Maximova E. V., <https://orcid.org/0000-0002-8176-4744>

РЕЗЮМЕ

По мере старения человека развиваются дегенеративные изменения его соединительной ткани, как правило, преждевременно. Эти изменения носят системный характер, но порой с максимальной выраженностью в отдельных органах или системах – кровообращения, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной, дыхательной, нервной, пищеварительной системах. Это приводит к тому, что не исчерпывается биологический предел Хейфлика, который равен 50 митозам фибробластов, происходящих с интервалом 1 митоз в 2 года, к тому же в пожилом и старческом возрасте функциональная активность фибробластов снижается. Вторичная патология соединительной ткани наблюдается при артериальной гипертензии и атеросклерозе, воспалительных заболеваниях органов дыхания, мочевого пузыря, мочевыделительной систем, подагре, сахарном диабете, что предопределяет преждевременную дегенерацию соединительной ткани, как локально, так и системно. Сформировавшиеся структуры – коллаген, эластин, основное вещество соединительной ткани, также имеют предел своей жизни, который сокращается в условиях развития капиллярно-трофической недостаточности, и которая в свою очередь формируется при спазмировании артериол, развитии в них гиалиноза и липогиалиноза, облитерации их просвета, венозном застое, уменьшении плотности капиллярной сети и микротромбообразовании. Современная теория старения инфламэйджинга (теория воспаления) объясняет в определенной мере причину дегенерации соединительной ткани. Если еще сегодня не возможно вмешаться в генетические механизмы старения, то в некоторые биохимические процессы его уже вмешаться необходимо. Старение, казалось бы, – естественный биологический процесс, но реализуемый через совокупность заболеваний, базисом для которого являются патологические изменения соединительной ткани. Торможение дегенерации соединительной ткани основано на противовоспалительной, метаболической и антитромботической терапии. Поиск литературы осуществлялся с 1959 по 2022 гг. на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках. Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о патологии соединительной ткани в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: соединительная ткань, микроциркуляторное русло, инфламэйджинг, противовоспалительная, метаболическая, антитромботическая терапия.

SENIL COLLAGENOPATHY

Kilessa V. V., Zhukova N. V., Shkadova M. G., Lutai Yu. A., Kostyukova E. A., Maximova E. V.

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

SUMMARY

As a person ages, degenerative changes in his connective tissue develop, usually prematurely. These changes are systemic in nature, but sometimes with maximum severity in individual organs or systems - blood circulation, musculoskeletal system, urinary, respiratory, nervous, digestive systems. This leads to the fact that the Hayflick biological limit, which is equal to 50 mitoses of fibroblasts occurring at an interval of 1 mitosis in 2 years, is not exhausted, moreover, in the elderly and senile age, the functional activity of fibroblasts decreases. Secondary pathology of the connective tissue is observed in arterial hypertension and atherosclerosis, inflammatory diseases of the respiratory, urinary, digestive systems, gout, diabetes mellitus, which predetermines the premature degradation of the connective tissue, both locally and systemically. Formed structures - collagen, elastin, the main substance of the connective tissue also have a life limit, which is reduced in the conditions of the development of capillary-trophic insufficiency, and which in turn is formed during spasm of arterioles, the development of hyalinosis and lipohyalinosis in them, obliteration of their lumen, venous congestion, reducing the density of

the capillary network and microthrombosis. The modern inflammage theory of aging (the theory of inflammation) explains to a certain extent the cause of connective tissue degradation. If even today it is not possible to intervene in the genetic mechanisms of aging, then it is already necessary to intervene in some biochemical processes. Aging, it would seem, is a natural biological process, but realized through a combination of diseases, the basis for which are pathological changes in the connective tissue. Inhibition of connective tissue degradation is based on anti-inflammatory, metabolic and antithrombotic therapy. The literature search was carried out from 1959 to 2022 on the sites Pubmed, Springer, eLIBRARY in Russian and English. The purpose of the review was to summarize the available information about the pathology of the connective tract in the elderly and senile age.

Key words: connective tissue, microvasculature, inflaming, anti-inflammatory, metabolic, antithrombotic therapy.

В последние два десятилетия отмечается значительное увеличение продолжительности жизни людей в промышленно развитых странах. В связи с этим появляется необходимость более детального изучения механизмов патогенеза развития дегенеративных изменений соединительной ткани в пожилом и старческом возрасте. Данные изменения, в целом, носят системный и стереотипный характер, однако существует мнение, что они являются не патологическими, а закономерными проявлениями старения.

Целью обзора являлось обобщение имеющихся сведений о патологии соединительной ткани в пожилом и старческом возрасте. Проанализированы литературные источники на русском, французском, немецком и английском языках по проблеме патологии соединительной ткани в пожилом и старческом возрасте за период с 1959 по 2022 гг. на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY по ключевым словам: соединительная ткань, микроциркуляторное русло, инфламэйджинг.

Продолжительность жизни человека определяется совокупностью не только индивидуальных генетических возможностей, но и морально-этических, медицинских, социально-экономических категорий общества.

Биологическая сущность *Homo sapiens* неизменна, изменчива среда обитания. Так, средняя продолжительность жизни в бронзовом веке не превышала 18-20 лет, во времена Римской империи – 23 года. В средние века она поднялась до 35 лет, к XIX веку она достигла 44 лет. Об отдельных удивительных случаях долголетия свидетельствует Saunby R. (1913), описавший факт присутствия в Санкт-Петербурге на чествовании столетия Бородинской битвы 8 её современников, в числе которых был и ее участник [1]. В наше время, в Российской Федерации в 2019 г., т.е. до пандемии новой коронавирусной инфекции, средняя продолжительность жизни составляла 73 года - у мужчин 68 лет и у женщин 78 лет. Лидером по продолжительности жизни среди стран мира является Япония, в которой в 2019 г. средняя продолжительность жизни составляла 84,5 лет, соответственно у мужчин 81,9 лет, у женщин 87,1 лет [2].

Как развитие, так и старение человека - прежде всего генетически детерминированный процесс, что ярко иллюстрируется редкой генетической патологией – синдромом Гетчинсона-Гилфорда (прогерия), для которого характерно классическое и полиорганное постарение, наступающее внезапно в детские или молодые годы.

Wal D. [3] характеризовал старость, как разновидность болезней коллагена, объединяя соединительно-тканые процессы с сосудистыми. Verzar F. D. [4] указывал, что у каждого стареющего человека можно обнаружить различные варианты патологии соединительной ткани, как и при коллагенозах. Человек на протяжении своей жизни подвергается различным заболеваниям. Согласно же мнению патоморфологов Струкова А. И. и Белларьяна А. Г. [5] – «Нет ни одной болезни, при которой в той или иной мере не поражалась бы соединительная ткань». Вместе с этим, авторы указывали на следующие системные или локальные вторичные поражения соединительной ткани, развивающиеся при атеросклерозе, артериальной гипертензии, подагре, фиброзах и циррозах различной локализации, нефритах, амилоидозе.

Суверенные коллагеновые болезни определены как группа страданий, при которых на первый план выступает прогрессирующее системное поражение соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс стенок кровеносных сосудов. В современном национальном руководстве по патологической анатомии [6] коллагенозы выделены в рубрику «Ревматические болезни», в которой обозначены системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, дерматомиозит и полимиозит, узелковый периартериит, ювенильный ревматоидный артрит, ревматизм (острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца). В национальном руководстве «Ревматология» [7] значатся и остеоартроз, остеопороз. Существует представление – системные коллагенопатии, под которыми понимают группу наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза и(или) распада коллагена и проявляющихся нарушением функциональных свойств соединительной ткани и систем. Системная коллагенопатия

представлена: синдромом Марфана, синдромом Элерса-Данлоса, синдромом Гурлер, малой дисплазией соединительной ткани. Дебют этих заболеваний, относящихся к системной коллагенопатии – с рождения [8]. Назрела необходимость подвести базис под изменения соединительной ткани, развивающиеся в пожилом и старческом возрасте, и обозначить их как «сенильная коллагенопатия». Senex (senecio) – лат. «старик, старец» [9]. Отсюда и название Римский сенат, в который избирались граждане древнего Рима с 25-летнего возраста. Исследуя проблему старения и смерти от неё, прежде всего необходимо опереться на данные L.Nauflik [10], что у человека фибробласт способен совершить 50 митозов, в среднем 1 митоз в 2 года (предел, лимит Хейфлика), а у людей преклонных лет потенциал делений к тому же уменьшается. Существуют различные теории старения, современная же теория старения – теория инфламэйджинга (от англ. Inflammation – воспаление и aging – старение) – во главу угла ставит хроническое вялотекущее воспаление, обусловленное возраст-ассоциированными изменениями соединительной ткани [11]. Именно данная теория вполне объясняет возникновение сенильных пороков сердца – аортального стеноза, недостаточности аортальных клапанов, митральной недостаточности, особенно демонстративных у больных артериальной гипертензией с развитием в клапанном аппарате мукоидного набухания, кальциноза [12], т.е. изменений, наблюдаемых и при ревмопороках, а также деструкции эластических волокон аорты и её ветвей (после 60 лет), кальцификации эластических волокон (кальциоз Mönkenberg), с разрастанием коллагеновых волокон [13], развитию остеоартритов, деформирующего остеоартроза.

Морфо-функционально соединительная ткань неразрывно связана с микроциркуляторным руслом, прежде всего с капиллярами. При электронно-микроскопическом исследовании капилляра установлено, что эндотелиоциты покрыты слоем гликопротеидов, обеспечивающих атромбогенную и барьерную функции. Эндотелиальные клетки принимают непосредственное участие в неоваскулогенезе. Базальная мембрана состоит из коллагена IV и V типов, гликопротеидов, фибронектина, ламинина, сульфатсодержащих протеогликанов и перицитов, отростки которых контактируют с эндотелиальными клетками. Перициты (клетки Руже) снабжаются симпатическими волокнами. Окончание аксона симпатического нерва инвагинирует в тело перицита с образованием с его плазмолеммой синапсоподобного контакта с наличием в пресинаптической аксоплазме везикул, напоминающих типичные синаптические. При стимуляции симпатических волокон проис-

ходит сокращение капилляров и набухание ядер эндотелиальных клеток, а стимуляция синаптических волокон артериол приводит к их спазму [14]. Как известно, симпатическая активность осуществляется посредством α -адренорецепторов. Адвентициальные клетки, располагающиеся снаружи от перицитов, окружены аморфным веществом соединительной ткани, в котором располагаются коллагеновые волокна. Адвентициальные клетки капилляров являются родоначальными предшественниками фибробластов, остеобластов, адипоцитов [13], что указывает, практически, на единство соединительной ткани и кровеносного микроциркуляторного русла.

Новообразование капилляров начинается с пролиферации эндотелиоцитов, а время образования новых капилляров составляет от 2 до 24 месяцев [15].

Капилляропатия в пожилом возрасте носит системный характер. Так, у молодых людей количество функционирующих капилляров на 1 мм² поля зрения ногтевого ложа (удобный объект исследования) составляет порядка $11 \pm 0,3$, при этом отсутствуют бескапиллярные зоны, сладж-феномены, микротромбозы, а капиллярные сети упорядочены [16]. У людей пожилого и старческого возраста число функционирующих капилляров варьировало от $8 \pm 0,2$ до $5 \pm 0,5$ на 1 мм², при этом наблюдались суженные артериолы, конфигурация же капиллярных петель полиморфна, с множественными микроаневризмами, с участками запустения капиллярного русла, с замедлением кровотока, внутрисосудистой агрегацией эритроцитов и микротромбами.

Капилляропатия обуславливает развитие капилляро-трофической недостаточности [17] и именно в инволюции капиллярной сети также видится одна из причин старения [18]. Изменения микроциркуляторного русла кожных покровов и видимых слизистых в принципе отражают и внутреннюю картину. Капилляры кожи неравномерно расширены, развивается старческий гемосидероз, пигментный и телеангиоэктатический дерматит. В облитерации капилляров, находящихся в гаверсовых каналах костей, видится одна из причин остеопороза. Значительные изменения происходят в тонком кишечнике, выражающиеся в укорочении ворсин, с участками атрофии ворсин (поля плешивости), тогда как пролиферативный потенциал энтероцитов не ограничен [19].

В связи с вышеизложенным, возникает вопрос о возможных мерах по коррекции сенильной коллагенопатии.

Питание.

Питание людей пожилого и старческого возраста на Европейском континенте основано на принципах геродиететики [20], согласно которым

необходимо употреблять в сутки 1,2-1,3 грамма белка на 1 кг веса тела с высокой долей животных жиров, с увеличением масел, содержащих холин, лецитин, уменьшением быстро всасывающихся сахаров, пуринов оснований, холестерина, с достаточной долей микроэлементов, витаминов С, группы В, никотиновой кислоты. Принципиальным является использование легкоусваиваемых и перевариваемых продуктов питания. При употреблении сахара, крахмалистых веществ, в частности картофеля, наблюдается постпрандиальная гипергликемия [21]. Особенности национальной кухни Японии, как известно, является максимальный акцент на морепродуктах, рыбе, рисе, овощах и фруктах.

Физическая активность. Рекомендуется дозированная физическая нагрузка с постепенным увеличением ее объема, что способствует увеличению площади нервно-мышечных синапсов и обменной поверхности капилляров [22].

Лекарства. Согласно рекомендациям [8], для коррекции изменений, возникающих при коллагенопатии, следует исходить из принципов: стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стимуляция минерального обмена, коррекция уровня свободных аминокислот крови, улучшение биоэнергетического состояния организма. Медикаментозную терапию рекомендуется проводить 1-3 раза в год, с продолжительностью курса 1,5-2 месяца. Для стимуляции коллагенообразования целесообразно использовать аскорбиновую кислоту, хондроитинсульфат, глюкозаминсульфат, кальцитрин, карнитина хлорид в сочетании с витаминами В₁, В₂, В₃, В₆ и микроэлементами (медь, цинк, магний). Для коррекции нарушений синтеза и катаболизма глюкозаминогликанов используют хондроитинсульфат (румалон, структум, ДОНА, хондроксид). С целью улучшения минерального обмена используют витамин D₃, препараты кальция, в комплексе с витамином D в условиях корректной солнечной инсоляции. Для улучшения биоэнергетического состояния используют: аденозинтрифосфат, милдронат, рибоксин, лецитан, L-карнитин, коэнзим-Q.

При явлениях артрозо-артрита прибегают к нестероидным противовоспалительным средствам, среди которых заслуживает внимания препарат диацерин. Данное лекарство является производным антрохолина, диацетированного производного реина, который метаболизируется до активного метаболита реина, ингибирующего активность интерлейкина-1, играющего важную роль в развитии воспаления и дегенерации хрящевой ткани. Диацерин также ингибирует интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , замедляет образование металлопротеаз, входящих в состав

коллагеназы, эластазы. При длительном применении стимулирует синтез протеогликанов, не влияя на синтез простагландинов. Препарат принимают длительно, по 50 мг 2 раза в день, или курсами, не менее 4-х месяцев.

Коррекция капилляро-трофической недостаточности. Прежде всего необходимо нормализовать артериальное давление и прибегнуть к препарату из группы α -адреноблокатора – ницерголину, который уменьшает симпатическую активность, тем самым устраняет артериолоспазм. Препарат ницерголина (сермион) принимают по 10 мг два раза в день курсами по 3 месяца. При наличии же когнитивных нарушений, постоянно.

Самого пристального внимания заслуживают антикоагулянты.

В качестве средств стимулирующих образование и функционирование капилляров используют аденозинтрифосфат, аденозин, нуклеинат натрия, глютаминовую кислоту, никотиновую кислоту. Последняя достаточно резко усиливает кровенаполнение микроциркуляторного русла, что проявляется клиническим симптомом – «феноменом воспламенения». Гепарин, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат стимулируют пиноцитоз эндотелиоцитов [11].

Используя лекарственные средства, не следует надеяться на быстрое развитие эффекта. Биохимические процессы в соединительной ткани - медленные процессы. За 3 месяца у человека обновляется 50% белков [23]. Коллаген же составляет более 30% всех белков в организме [24].

Исходя же из современной воспалительной теории старения, теории инфламэйджинга, возникает закономерный вопрос о базисной противовоспалительной терапии. Обосновано применение ацетилсалициловой кислоты, однако она не устраняет образование провоспалительных лейкотриенов. Как показывает клинический опыт, использование глюкокортикостероидов у больных бронхиальной астмой (ингаляционно – флютиказона пропионат), не приводит к негативным осложнениям, в связи с чем патогенетически оправдано расширить показания к приему глюкокортикостероидов в низких дозах в пожилом и старческом возрасте [27]. Интерес к стероидным гормонам возник во время второй мировой войны, когда в германских военно-воздушных силах их применяли для повышения боеспособности летчиков, с последующим их применением в клинической практике [25]. В тому же в пожилом и старческом возрастах активность природных ГКС снижается, особенно до и после стрессовых ситуаций, к числу которых относятся вирусные и бактериальные заболевания [26].

Таким образом, замедление дегенерации соединительной ткани с точки зрения фармакологии ос-

новано на использовании противовоспалительной, антитромботической и метаболической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И. В. Геронтология. М.: Медицина; 1966.
2. Демография. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (Дата обращения: 12.10.2023).
3. Wal D. Le vieillissement, ses causes et ses remedens. Aubanel; 1963.
4. Verzar F. D. Altern des Bindegewebes. Aktuelle Geriatric Herausg von W.Doberuner. Wien; 1959.
5. Остапенко В. М. К истории изучения коллагенозов – системных заболеваний соединительной ткани. Вестник Смоленской медицинской академии. 2002;(3):76-79.
6. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2014.
7. Ревматология. Национальное руководство. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2010.
8. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. С.-П.: Невский Диалект»; 2000.
9. Левинский К. А. Латинской-русский русско-латинский словарь. АСТ; 2022.
10. Leonard Hayflick. Recent advances in the Cell Biology of aging// Mechanism of Ageing and Development. 4(1980) 59-79. doi.org/10.1016/0047-6374(80)90106-2
11. Переверзев А. П., Романовский Р. Р., Шаталова О. Д. Инфламэйджинг: воспаление и оксидантный стресс как причина старения и развития когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2021;(4):48-58. doi:10.21518/2079-701X-2021-4-48-58.
12. Килесса В. В., Жукова Н. В., Филоненко Т. Г., Шкадова М. Г., Костюкова Е. А., Лутай Ю. А. Артериальная гипертензия. Что стоит за цифрами? Крымский терапевтический журнал. 2020;(3):44-49.
13. Гистология, эмбриология, цитология. Под ред. Афанасьева Ю.И., Юриной Н.А. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2016.
14. Шахламов В.А. Капилляры. М.: «Медицина»; 1971.
15. Rubin P., Cassertt G. W. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy/ Cancer. 1968;22:767-788. doi:10.1002/1097-0142(196810)22:4<767::aid-cnrcr2820220412>3.0.co;2-7.
16. Бабин Ю. Ф. Возможности количественной оценки капилляроскопических изменений при атеросклерозе. Физиология и патология кровообращения. Труды Крымского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института. 1983;1.:5-7.

17. Казначеев В. П., Дзизинский А. А. Синдром капилляро-трофической недостаточности. Сибирское из-во «Наука». Новосибирск; 1975.

18. Кузьмина В.Е., Беляков В.И. Основы адаптации. Учебное пособие.- Самара.- 2013. – 236 с.

19. Денисова Г. П., Тюльгаева Л. А. Гериатрическая гастроэнтерология. Избранные лекции. Мед.информ.агентство. М.; 2011.

20. Фролова Е. В., Турушева А. В., Корыстина Е. М. Особенности питания пожилого человека: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. М. Мечникова; 2015.

21. Мкртумян А. М. Постпрандиальная гипергликемия: ее значение и коррекция. Консилиум Медикум. 2002;4(10):534-535.

22. Мыцкан Б. М. Количественные изменения мионевральных синапсов и капилляров при воздействии физических нагрузок. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1977;(11):85-87.

23. Бродский А. И. Химия изотопов. Издательство Академии наук СССР. М.; 1957.

24. Verzar F. Aging of the collagen fiber. Int Rev Connect Tissue Res. 1964;2:243-300. doi: 10.1016/b978-1-4831-6751-0.50012-4.

25. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Принципы рациональной глюкокортикоидной терапии при лечении ревматических заболеваний. Лечащий врач. 2019;(4):24-27.

26. van den Beld A. W., Kaufman J.-M., Zillikens M. C. The physiology of endocrine systems with aging. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6: 647–58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3.

27. Емельянов А. В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте. РМЖ.2016;16:1102-1107.

REFERENCES

1. Davydovsky I.V. Gerontology. Moscow: Medicine; 1966.
2. Demographics. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (Accessed Oktober 12, 2023 12.10.2023).
3. Wal D. Le vieillissement, ses causes et ses remedens. Aubanel; 1963.
4. Verzar F. D. Altern des Bindegewebes. Aktuelle Geriatric Herausg von W.Doberuner. Wien; 1959.
5. Ostapenko V. M. On the history of the study of collagenoses - systemic diseases of the connective tissue. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. 2002;(3):76-79.
6. Pathological anatomy. National leadership. Publishing group «GEOTAR-Media»; 2014.
7. Rheumatology. National leadership. Publishing group «GEOTAR-Media»; 2010.

8. Kadurina T.I. Hereditary collagenopathies. Clinic, diagnostics, treatment, clinical examination. S.-P.: Nevsky Dialect; 2000.
9. Levinsky K. A. Latin-Russian Russian-Latin Dictionary. AST; 2022.
10. Leonard Hayflick. Recent advances in the Cell Biology of aging. Mechanism of Aging and Development. 4(1980) 59-79. doi.org/10.1016/0047-6374(80)90106-2.
11. Pereverzev A. P., Romanovsky R. R., Shatalova O. D. Inflaming: inflammation and oxidative stress as a cause of aging and the development of cognitive impairment. Medical Council. 2021;(4):48-58. doi:10.21518/2079-701X-2021-4-48-58.
12. Kilessa V. V., Zhukova N. V., Filonenko T. G., Shkadova M. G., Kostyukova E. A., Lutai Yu. A. Arterial hypertension. What is behind the numbers? Crimean therapeutic journal. 2020;(3):44-49.
13. Histology, embryology, cytology. Ed. Afanas'eva Yu. I., Yurina N. A. Publishing group «GEOTAR-Media»; 2016.
14. Shakhlamov V. A. Capillaries. M.: «Medicine»; 1971.
15. Rubin P., Cassertt G. W. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy/ Cancer. 1968;22:767-788. doi:10.1002/1097-0142(196810)22:4<767:aid-cnrcr2820220412>3.0.co;2-7.
16. Babin Yu. F. Possibilities of quantitative assessment of capillaroscopic changes in atherosclerosis. Physiology and pathology of blood circulation. Proceedings of the Crimean Order of the Red Banner of Labor Medical Institute. 1983;1:5-7.
17. Kaznacheev V.P., Dzizinsky A.A. Syndrome of capillary-trophic insufficiency. Siberian publishing house «Nauka». Novosibirsk; 1975.
18. Kuzmina V.E., Belyakov V.I. Basics of adaptology. Textbook. - Samara. - 2013. - 236 p.
19. Denisova G. P., Tyultaeva L. A. Geriatric gastroenterology. Selected lectures. Medical information agency. M.; 2011.
20. Frolova E. V., Turusheva A. V., Korystina E. M. Features of nutrition of an elderly person: a study guide. St. Petersburg: Publishing House of the North-Western State Medical University named after I.M. Mechnikov; 2015.
21. Mkrtumyan A. M. Postprandial hyperglycemia: its significance and correction. Consilium Medicum. 2002;4(10):534-535
22. Mytskan B. M. Quantitative changes in myoneural synapses and capillaries under the influence of physical loads. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1977;(11):85-87.
23. Brodsky A. I. Chemistry of isotopes. From the Academy of Sciences of the USSR. M.; 1957.
24. Verzar F. Aging of the collagen fiber. Int Rev Connect Tissue Res. 1964;2:243-300. doi: 10.1016/b978-1-4831-6751-0.50012-4.
25. Bashkova I. B., Madyanov I. V. Principles of rational glucocorticoid therapy in the treatment of rheumatic diseases. Attending physician. 2019;(4):24-27.
26. van den Beld A. W., Kaufman J.-M., Zillikens M. C. The physiology of endocrine systems with aging. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:647-58. doi:10.1016/S2213-8587(18)30026-3.
27. Emelyanov A. V. Features of bronchial asthma in the elderly and senile age. RMJ. 2016;16:1102-1107.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЭНДОМЕТРИОЗ

Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Кулиева Э. Р., Довгань М. А.

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Попова-Петросян Е. В., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: elena-krwm@mail.ru

For correspondence: Popova-Petrosyan E. V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: elena-krwm@mail.ru

Information about authors:

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

Dovgan A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7833-2302>

Kuliyeva E. R., <https://orcid.org/0000-0001-8056-1964>

Dovgan M. A., <http://orcid.org/0000-0002-4657-637X>

РЕЗЮМЕ

Проблема эндометриоза занимает важное место среди социально значимых заболеваний в современной гинекологии. Согласно данным ВОЗ эндометриоз поражает примерно 10% (190 миллионов) женщин и девочек репродуктивного возраста во всем мире. У женщин с болями в животе и необъяснимым бесплодием эндометриоз диагностируется с частотой 40-60%. В последнее время предметом дискуссий является влияние микробиоты кишечника на развитие эндометриоза и изменения таксономического состава бактерий в кишечнике у пациентов с эндометриозом, что возможно может послужить обоснованием для проведения более детальных исследований в дальнейшем и таким образом открыть новые подходы в терапии данного заболевания. Поиск литературы осуществлялся с 2010-2022 гг. на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY на русском и английском языках. В настоящей статье авторы дают обзор исследовательских и литературных данных о влиянии микробиоты кишечника на развитие эндометриоза и о характерных изменениях таксономического состава бактерий в кишечнике. Микробиота кишечника представляет собой ассоциацию микроорганизмов, составляющих микроэкологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт. Как известно, кишечная микробиота играет важную роль в поддержании физиологического благополучия организма и в развитии заболеваний и, как было доказано, посредством воспалительных и метаболических изменений влияет на работу ряда органов и их систем. Одним из важнейших этапов в патогенезе эндометриоза является несостоятельность иммунной системы. Недавние исследования продемонстрировали связь кишечной микробиоты с цитокинами, аномально экспрессируемыми в очагах эндометриоза и периферической крови. Таким образом, согласно данным зарубежных и отечественных исследовательских работ, микробиота кишечника имеет значительную взаимосвязь с репродуктивным здоровьем женщин, что может лежать в основе развития эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, микробиом, метаболизм, матка, бактерия

THE GUT MICROBIOTA AND ENDOMETRIOSIS

Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Kuliyeva E. R., Dovgan M. A.

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

SUMMARY

The problem of endometriosis occupies an important place among socially significant diseases in modern gynecology. According to WHO, endometriosis affects approximately 10% (190 million) of women and girls of reproductive age worldwide. In women with abdominal pain and unexplained infertility, endometriosis is diagnosed with a frequency of 40-60%. The recent subject of debate is the influence of intestinal microbiota on the development of endometriosis and changes in the taxonomic composition of bacteria in the intestines of patients with endometriosis, which may serve as a rationale for conducting more detailed studies in the future and thus open up new approaches to the treatment of this disease. The literature search was carried out from 2010-2022 on the Pubmed, Springer and eLIBRARY sites. In this article, the authors provide an overview of research and literature data on the influence of intestinal microbiota on the development of endometriosis and, as a result, the presence of characteristic changes in the taxonomic composition of bacteria in the intestine. The intestinal microbiota is an association of microorganisms that make up the microecological system inhabiting the gastrointestinal tract. The gut microbiota is known to play an important role in maintaining the physiological well-being of the body and in the development of disease and has been shown to influence the functioning of a number of organs and their systems through inflammatory and metabolic changes. One of the most important stages in the pathogenesis of endometriosis is the failure of the immune system. Recent studies have demonstrated the association of gut microbiota with cytokines abnormally expressed in endometriotic lesions and peripheral blood. Thus, according to foreign and domestic research data, the intestinal microbiota has a significant relationship with the reproductive health of women, which may possibly underlie the development of endometriosis.

Key words: endometriosis, microbiome, metabolism, uterus, bacteria.

Эндометриоз - это эстрогензависимое хроническое заболевание, которое характеризуется наличием желез эндометрия и стромальных клеток вне матки [1]. Выделяют экстрагенитальный и генитальный эндометриоз с характерным синдромом тазовых болей и нарушением менструального цикла в виде дисменореи, что в конечном итоге приводит к развитию бесплодия [2]. Согласно данным ВОЗ эндометриоз поражает примерно 10% (190 миллионов) женщин и девочек репродуктивного возраста во всем мире [3]. Как правило, у женщин с болями в животе и необъяснимым бесплодием эндометриоз диагностируется с частотой 40-60% [4]. Учитывая негативное влияние на качество жизни и репродуктивное благополучие женщин, проблема эндометриоза занимает важное место среди остальных социально значимых заболеваний в современной гинекологии [5]. На сегодняшний день, с развитием геномики и высокопроизводительной технологии секвенирования, большое количество исследований направлено именно на изучение механизма развития эндометриоза и его предикторов [6]. Микробиота кишечника (МК) представляет собой ассоциацию микроорганизмов, составляющих микрoэкологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт. Находясь в тесных взаимосвязях с организмом хозяина, МК обеспечивает функционирование внутренней среды организма и сопряженность со всеми органами и системами. Дисбиоз кишечника может выступать причиной большинства воспалительных заболеваний кишечника например, синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также вызывать заболевания внекишечной системы, такие как диабет, мастит, синдром поликистозных яичников (СПЯ) и эндометриоз. Согласно данным зарубежных и отечественных исследовательских работ, микробиота кишечника имеет значительную взаимосвязь с репродуктивным здоровьем женщин [7], что может лежать в основе развития эндометриоза и, таким образом, служить толчком к поиску и открытию новых подходов в терапии данной патологии [8].

В данной статье рассмотрены и проанализированы пути влияния микробиоты кишечника на развитие эндометриоза. Поиск литературы осуществлялся с 2010 по 2022 гг. на сайтах Pubmed, Springer, eLIBRARY по ключевым словам: эндометриоз, микробиом, метаболизм, кишечник.

Микробиота кишечника и ее функционирование в организме человека

Микробиота кишечника представляет собой ассоциацию микроорганизмов, составляющих микрoэкологическую систему, населяющую желудочно-кишечный тракт [9]. МК взрослого человека содержит около 100 триллионов микроорганизмов, включая по меньшей мере 1000 различных видов известных бактерий [10]. Несмотря на значительное разнообразие МК, наличие более 2000 видов микроорганизмов, 93,5% приходится на типы Firmicutes, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia [11]. Находясь в тесных взаимосвязях с организмом хозяина, МК обеспечивает функционирование внутренней среды организма и сопряженность со всеми органами и системами [12]. Известно, что каждая МК специфична для своего хозяина, развивается на протяжении всей жизни индивидуума и подвержена как экзогенным, так и эндогенным модификациям [13]. Экзогенные факторы представлены особенностями питания, образом жизни и реакциями на стресс организма хозяина, тогда как эндогенные зачастую представлены полиморфизмом генов, иммунитетом, метаболитами и гормонами [14]. У здоровых людей МК преимущественно представлена бактериями типа Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria и Verrucomicrobia [15].

Влияние МК на развитие эндометриоза

В основе механизма, с помощью которого микробиота кишечника может влиять на развитие эндометриоза, лежат гормональные, иммунные и метаболические процессы [16].

Эстрогены – группа стероидных гормонов, играющих важную роль в поддержании женской репродуктивной системы [17]. Эстроген может регулировать микроокружение нижних отделов женских половых путей путем увеличения толщины эпителия, уровня гликогена и секреции слизи, а также влиять на постоянство рН влагалища за счет увеличения количества лактобацилл [18]. Исследования показали, что гиперэстрогемия способствует возникновению таких заболеваний, как эндометриоз, рак эндометрия и миома матки, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток женских половых органов [19]. Метаболизм эстрогена в основном происходит в печени, где также синтезируются глобулины, связывающие активность половых гормонов [20]. Кишечная

микробиота может секретировать ферменты бактериальных клеток кишечника (β -глюкуронидазу и β -глюкозидазу), которые увеличивают реабсорбцию свободного эстрогена, тем самым повышая уровень эстрогена в крови [21]. Данные ферменты являются мутагенными продуктами, так как активируют реакции преобразования многих проканцерогенов в канцерогены [22]. Анализ микробного генома показал, что множество родов бактерий в кишечной микробиоте способно продуцировать β -глюкуронидазу, включая бактероиды, бифидобактерии, кишечную палочку и лактобациллу [23]. Примечательно, что в кале пациентов с эндометриозом значительно повышено содержание *Escherichia coli* [24]. Ряд исследований подтвердил влияние кишечной микробиоты на повышение уровня циркулирующих эстрогенов в крови, что способствует созданию благоприятной среды для прогрессирования эндометриоза [25].

Рост эктопических поражений после овариэктомии указывает на роль иммунной системы в распространении очагов поражений при эндометриозе [26]. Известно, что макрофаги и дендритные клетки могут быть активированы микробными компонентами грамотрицательных бактерий кишечника, такими как эндотоксин или липополисахарид [27]. Ответная воспалительная реакция организма при эндометриозе занимает основное место в патогенезе заболевания, и впоследствии приводит к развитию клинической картины в виде тазовой боли, изменению архитектоники тканей, фиброзу, образованию спаек и бесплодию [28]. В очаге воспаления у пациенток с эндометриозом отмечается активация цитокинов $IL-1\beta$, $IL-18$ и $TGF-\beta$ [29], которые вместе с интерлейкинами участвуют в развитии заболевания [30]. Однако, если организм не в состоянии справиться с воспалительным очагом, идет генерализация процесса, оказывающая долгосрочное воздействие на иммунную систему [31]. Одним из важнейших этапов в патогенезе эндометриоза является несостоятельность иммунной системы. Недавние исследования продемонстрировали связь кишечной микробиоты с цитокинами, аномально экспрессируемыми в очагах эндометриоза и периферической крови [32]. У пациенток с эндометриозом отмечалось увеличение количества кишечной палочки и шигелл в кишечнике [33]. Другие исследования показали, что макрофаги могут способствовать высвобождению медиаторов воспаления при стимуляции липополисахаридами, тем самым способствуя воспалительной инфильтрации, пролиферации и ангиогенезу, наблюдаемым при эндометриозе [34].

Метаболиты также играют важную роль в развитии эндометриоза. Было обнаружено, что дисбаланс кишечной микробиоты тесно связан

со снижением выработки короткоцепочечных жирных кислот [35]. Масляная кислота - это короткоцепочечная жирная кислота, которая играет важную роль в поддержании кишечного барьера, ингибировании иммунной функции и оптимизации функции митохондрий [36]. Бутират, также может подавлять иммунный ответ, вызванный биологическим дисбалансом кишечника [37]. Было обнаружено, что кишечная микробиота может вызвать депрессию за счет снижения уровня бутирата. Пациенты с эндометриозом имеют относительно высокий риск депрессии, а женщины с хронической тазовой болью обычно имеют более высокую степень депрессии, чем женщины без боли [38]. Существует концепция, согласно которой некоторые метаболиты кишечной микробиоты могут обладать потенциалом для лечения эндометриоза [39].

Дисбиоз кишечника у пациенток с эндометриозом

Дисбиоз кишечника может выступать, как причиной большинства воспалительных заболеваний кишечника типа СРК, так и вызвать заболевания внекишечной системы, такие как диабет, мастит, синдром поликистозных яичников (СПЯ) и эндометриоз [40]. МК напрямую связана с микробиотой репродуктивной системы женщин и при нарушении микрофлоры кишечника возникают изменения микроокружения в репродуктивном тракте, которое представлено уникальным составом микробиома и на долю которого приходится примерно 9% от общей микробной популяции организма [41]. Микробиом женского полового тракта в норме на 96% представлен *Lactobacillus spp* [42], которые играют важную защитную роль в поддержании здоровья влагалища, снижении вероятности преждевременных родов и контроле урогенитальных инфекций [43]. Связь между иммунной системой и кишечной микробиотой играет фундаментальную роль в поддержании иммунного гомеостаза [44]. Yu et al. исследовали профиль кишечной микробиоты у пациенток с эндометриозом и обнаружили преобладание *Prevotella* с уменьшением уровня *Firmicutes*, тогда как уровень *Bacteroidetes* увеличился [45]. Содержание актинобактерий, цианобактерий, фузобактерий и ацидобактерий было также значительно увеличено у пациенток с эндометриозом [46]. В свою очередь, Bulent et al. определили, что в составе кишечной микробиоты у пациенток с эндометриозом отмечается преобладание двух типов бактерий *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [47]. Кроме того, было отмечено, что *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobiales* в кишечнике коррелировали с концентрацией эстрогенов в моче [48]. В недавнем исследовании

Bodil et al. сравнивалась микробиота кишечника пациенток с эндометриозом и здоровых женщин. Уровни бацилл, бактериоидий, клостридий, коринтобактерий и гаммапротеобактерий различались в группе с эндометриозом и контрольной группе. Так Firmicutes преобладал в исследуемой группе, в то время как Bacteroides доминировал в контрольной группе [49].

Заключение. Таким образом, ознакомившись с литературой, посвященной роли МК в развитии эндометриоза, необходимо отметить, что микробиота человека играет жизненно важную роль в поддержании общего состояния здоровья женщин. Исследования, проведенные за последние 20 лет, продемонстрировали тесную связь между микробиомом и хроническими гинекологическими заболеваниями, включая эндометриоз. Изменения таксономического состава МК при эндометриозе свидетельствуют о взаимосвязи между представителями отдельных таксонов бактерий, среди которых кишечная палочка и шигеллы, и развитием эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261–275. doi:10.1038/nrendo.2013.255.
2. Shafrir A. L., Farland L. V., Shah D. K., et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1-15. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
3. Улумбекова Г. Э., Худова И. Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ.* 2022;8(1):82-113. doi:10.24411/2411-8621-2020-14002.
4. Pangavan K., Kalu E. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. 2010;93(3). doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.027.
5. Bedaiwy M. A., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil. Steril.* 2017;107(3):537-48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
6. Nirgianakis K., Vaineau C., Agliati L., McKinnon B., Gasparri M. L., Mueller M. D. Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(1):30-40. doi:10.1111/aogs.13969.
7. Bäumlér A. J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535:85-93. doi:10.1038/nature18849.
8. Gensollen T., Iyer S. S., Kasper D. L., Blumberg R. S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science.* 2016;352:539-44. doi: 10.1126/science.aad9378.
9. Kimura I., Ozawa K., Inoue D., Imamura T., Kimura K., Maeda T., et al. The Gut Microbiota Suppresses Insulin-Mediated Fat Accumulation via the Short-Chain Fatty Acid Receptor GPR43. *Nat. Commun.* 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
10. Afzaal M., Saeed F., Shah Y. A., Hussain M., Roshina R., Socol C. T., Hassoun A., Pateiro M., Lorenzo J. M., Rusu A. V., Aadil R. M. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. 2022. doi:10.3389/fmicb.2022.999001.
11. Abdul Rahim M. B. H., Chilloux J., Martinez-Gili L., Neves A. L., Myridakis A., Gooderham N., Dumas M. E. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: Importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol.* 2019;56(5):493-500. doi:10.1007/s00592-019-01312-x.
12. Makki K., Deehan E. C., Walter J., Backhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705-715. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
13. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., Celano G., De Angelis M., Wang H. H., Di Palo D. M., Bonfrate L., Wang D.Q.-H., Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross Talk. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2648. doi:10.3390/jcm9082648.
14. Portincasa P., Bonfrate L., Khalil M., Angelis M. D., Calabrese F. M., D'Amato M., Wang D.Q.-H., Di Ciaula A. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines.* 2021;10(1):83. doi:10.3390/biomedicines10010083.
15. Chambers E. S., Preston T., Frost G., Morrison D. J. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr. Nutr. Rep.* 2018;7(4):198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8.
16. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018;33(4):607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.
17. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate connections between the microbiota and

- endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
18. Baker J. M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M. M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
19. Merrheim J., Villegas J., Van Wassenhove J., Khansa R., Berrih-Aknin S., Panse R., Dragin N. Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases. 2020;19(3):102468. doi:10.1016/j.autrev.2020.102468.
20. Darba J., Marsa A. Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022;40(12):1143-1158. doi:10.1007/s40273-022-01211-0.
21. Deiana D., Gessa S., Anardu M., Daniilidis A., Nappi L., D'Alterio M.N., et al. Genetics of endometriosis: A comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):553-558. doi:10.1080/09513590.2019.1588244.
22. Huang L., Liu B., Liu Z., Feng W., Liu M., Wang Y., et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:788836. doi:10.3389/fcimb.2021.788836.
23. Svensson A., Brunkwall L., Roth B., Orho-Melander M., Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2367-77. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5.
24. Leonardi M., Hicks C., El-Assaad F., El-Omar E., Condous G. Endometriosis and the microbiome: A systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239-49. doi:10.1111/1471-0528.15916.
25. Chang C. Y., Chiang A. J., Lai M. T., Yan M. J., Tseng C. C., Lo L. C., et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: A pilot study. *Biomedicines.* 2022;10(1):174. doi: 10.3390/biomedicines10010174.
26. Koninckx P. R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D. C. Pathogenesis of endometriosis: The genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327-340. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
27. Ramirez-Pavez T. N., Martinez-Esparza M., Ruiz-Alcaraz A. J., Marin-Sanchez P., Machado-Linde F., Garcia-Penarrubia P. The role of peritoneal macrophages in endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22 (19):10792. doi:10.3390/ijms221910792.
28. Baker J. M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M. M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
29. Yang H. L., Zhou W. J., Chang K. K., Mei J., Huang L. Q., Wang M. Y., Meng Y., Ha S. Y., Li D. J., Li M. Q. The Crosstalk between Endometrial Stromal Cells and Macrophages Impairs Cytotoxicity of NK Cells in Endometriosis by Secreting IL-10 and TGF- β . *Reproduction.* 2017;154(6):815-825. doi:10.1530/REP-17-0342.
30. Hopeman M. M., Riley J. K., Frolova A. I., Jiang H., Jungheim E. S. Serum polyunsaturated fatty acids and endometriosis. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1083-87. doi: 10.1177/1933719114565030.
31. Gholfiof M., Adamson-De Luca E., Wessels J. M. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health.* 2022. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
32. Hsiao K. Y., Wu M. H., Tsai S. J. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2017;16(4):314-9. doi: 10.1002/rmb2.12047.
33. Chang C. Y., Chiang A. J., Lai M. T., Yan M. J., Tseng C. C., Lo L. C. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: A pilot study. *Biomedicines.* 2022;10(1):174. doi: 10.3390/biomedicines10010174.
34. Jeljeli, M., Riccio, L. G. C., Chouzenoux, S., Moresi, F., Toullec, L., Doridot, L., et al. Macrophage immune memory controls endometriosis in mice and humans. *Cell Rep.* 2020; 33(5):108325. doi:10.1016/j.celrep.2020.108325.
35. Melbye P., Olsson A., Hansen T. H., Sondergaard H. B., Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2019;139(3): 208-219. doi:10.1111/ane.13045.
36. Rekha K., Venkidasamy B., Samynathan R., Nagella P., Rebezov M., Khayrullin M., et al. Short-chain fatty acid: An updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;26:1-29. doi:10.1080/10408398.2022.2124231.
37. Hernandez P., Silveira A. F., Rodrigues Sereia et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. 2020;10(3):163. doi: 10.3390/diagnostics10030163.
38. Silva Y. P., Bernardi A., Frozza R. L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front. Endocrinol.* 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
39. Kovacs Z., Glover L., Reidy F., MacSharry J., Saldova R. Novel diagnostic options for endometriosis - Based on the glycome and microbiome. 2021;33:167-181. doi: 10.1016/j.jare.2021.01.015.
40. Le N., Cregger M., Fazleabas A., Braundmeier-Fleming A. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons. *Sci Rep.* 2022;12(1):1590. doi:10.1038/s41598-022-05499-y.

41. Lagier J. C., Dubourg G., Million M. et al. Culturing the human microbiota and culturomics,” *Nature Reviews. Microbiology*. 2018;16:540-550. doi:10.1038/s41579-018-0041-0.
42. Ni Z., Sun S., Bi Y. et al. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(6):e13307. doi: 10.1111/aji.13307
43. Wei W., Zhang X., Tang H., Zeng L., Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):15. doi:10.1186/s12941-020-00356-0.
44. Rooks M., Garrett W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341-52. doi:10.1038/nri.2016.42.
45. Saha R., Pettersson H. J., Svedberg P., Olovsson M., Bergqvist A., Marions L. et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.035.
46. Cho I., Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260-270. doi: 10.1038/nrg3182.
47. Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E. et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Scientific Reports*. 2019;18;9(1):2204. doi:10.1038/s41598-019-39700-6.
48. Kwa M., Plottel C. S., Blaser M. J., Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016. doi: 10.1093/jnci/djw029.
49. Svensson A., Brunkwall L., Roth B., Orho-Melander M., Ohlsson B. Associations between Endometriosis and Gut Microbiota. 2021;28(8):2367-2377. doi:10.1007/s43032-021-00506-5.
50. ovulation and normospermic partners. 2010;93(3). doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.027.
5. Bedaiwy M. A., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil. Steril*. 2017; 107(3):537-48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
6. Nirgianakis K., Vaineau C., Agliati L., McKinnon B., Gasparri M. L., Mueller M. D. Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2021;100(1):30-40. doi:10.1111/aogs.13969.
7. Bäumlér A. J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535:85-93. doi:10.1038/nature18849.
8. Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., Blumberg, R. S. How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System. *Science*. 2016;352:539-44 doi: 10.1126/science.aad9378.
9. Kimura, I., Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K., Maeda, T., et al. The Gut Microbiota Suppresses Insulin-Mediated Fat Accumulation via the Short-Chain Fatty Acid Receptor GPR43. *Nat. Commun*. 2013;4:1829. doi: 10.1038/ncomms2852.
10. Afzaal M., Saeed F., Shah Y. A., Hussain M., Roshina R., Socol C. T., Hassoun A., Pateiro M., Lorenzo J. M., Rusu A. V., Aadil R. M. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. 2022. doi:10.3389/fmicb.2022.999001.
11. Abdul Rahim M. B. H., Chilloux J., Martinez-Gili L., Neves A. L., Myridakis A., Gooderham N., Dumas M. E. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: Importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol*. 2019;56(5):493-500. doi:10.1007/s00592-019-01312-x.
12. Makki K., Deehan E. C., Walter J., Backhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-715. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
13. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G., Celano G., De Angelis M., Wang H. H., Di Palo D. M., Bonfrate L., Wang D.Q.-H., Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross Talk. *J. Clin. Med*. 2020;9(8):2648. doi:10.3390/jcm9082648.
14. Portincasa P., Bonfrate L., Khalil M., Angelis M. D., Calabrese F. M., D’Amato M., Wang D.Q.-H., Di Ciaula A. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines*. 2021;10(1):83. doi:10.3390/biomedicines10010083.
15. Chambers E. S., Preston T., Frost G., Morrison D. J. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health.

REFERENCES

1. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-275. doi:10.1038/nrendo.2013.255.
2. Shafrir A. L., Farland L. V., Shah D. K., et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1-15. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
3. Ulumbekova G. E., Khudova I. Yu. Assessment of demographic, social and economic effect of hormone therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding. *ORGZDRAV: News. Opinions. Training. Vestnik VSHOUZ*. 2022;8(1):82-113. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14002.
4. Ilangavan K., Kalu E. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal

- Curr. Nutr. Rep. 2018;7(4):198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8.
16. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018;33(4):607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.
17. Jiang I., Yong P. J., Allaire C., Bedaiwy M. A. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5644. doi:10.3390/ijms22115644.
18. Baker J. M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M. M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
19. Merrheim J., Villegas J., Van Wassenhove J., Khansa R., Berrih-Aknin S., Panse R., Dragin N. Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases. 2020;19(3):102468. doi:10.1016/j.autrev.2020.102468.
20. Darba J., Marsa A. Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics.* 2022;40(12):1143-1158. doi:10.1007/s40273-022-01211-0.
21. Deiana D., Gessa S., Anardu M., Daniilidis A., Nappi L., D'Alterio M.N., et al. Genetics of endometriosis: A comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):553-558. doi:10.1080/09513590.2019.1588244.
22. Huang L., Liu B., Liu Z., Feng W., Liu M., Wang Y., Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:788836. doi:10.3389/fcimb.2021.788836.
23. Svensson A., Brunkwall L., Roth B., Orho-Melander M., Ohlsson B. Associations between endometriosis and gut microbiota. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2367-77. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5.
24. Leonardi M., Hicks C., El-Assaad F., El-Omar E., Condous G. Endometriosis and the microbiome: A systematic review. *BJOG.* 2020;127(2):239-49. doi:10.1111/1471-0528.15916.
25. Chang C. Y., Chiang A. J., Lai M. T., Yan M. J., Tseng C. C., Lo L. C., et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: A pilot study. *Biomedicines.* 2022;10(1):174. doi: 10.3390/biomedicines10010174.
26. Koninckx P. R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D. C. Pathogenesis of endometriosis: The genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327-340. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
27. Ramirez-Pavez T. N., Martinez-Esparza M., Ruiz-Alcaraz A. J., Marin-Sanchez P., Machado-Linde F., Garcia-Penarrubia P. The role of peritoneal macrophages in endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22 (19):10792. doi:10.3390/ijms221910792.
28. Baker J. M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M. M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
29. Yang H. L., Zhou W. J., Chang K. K., Mei J., Huang L. Q., Wang M. Y., Meng Y., Ha S. Y., Li D. J., Li M. Q. The Crosstalk between Endometrial Stromal Cells and Macrophages Impairs Cytotoxicity of NK Cells in Endometriosis by Secreting IL-10 and TGF- β . *Reproduction.* 2017;154(6):815-825. doi:10.1530/REP-17-0342.
30. Hopeman M. M., Riley J. K., Frolova A. I., Jiang H., Jungheim E. S. Serum polyunsaturated fatty acids and endometriosis. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1083-87. doi: 10.1177/1933719114565030.
31. Gholiouf M., Adamson-De Luca E., Wessels J. M. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health.* 2022. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
32. Hsiao K. Y., Wu M. H., Tsai S. J. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2017;16(4):314-9. doi: 10.1002/rmb2.12047.
33. Chang C. Y., Chiang A. J., Lai M. T., Yan M. J., Tseng C. C., Lo L. C., et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: A pilot study. *Biomedicines.* 2022;10(1):174. doi: 10.3390/biomedicines10010174.
34. Jeljeli, M., Riccio, L. G. C., Chouzenoux, S., Moresi, F., Toullec, L., Doridot, L., et al. Macrophage immune memory controls endometriosis in mice and humans. *Cell Rep.* 2020;33(5):108325. doi:10.1016/j.celrep.2020.108325.
35. Melbye P., Olsson A., Hansen T. H., Sondergaard H. B., Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2019;139(3): 208-219. doi:10.1111/ane.13045.
36. Rekha K., Venkidasamy B., Samynathan R., Nagella P., Rebezov M., Khayrullin M., et al. Short-chain fatty acid: An updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022; 26:1-29. doi: 10.1080/10408398.2022.2124231.
37. Hernandez P., Silveira A. F., Rodrigues Sereia et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion. 2020;10(3):163. doi: 10.3390/diagnostics10030163.
38. Silva Y. P., Bernardi A., Frozza R. L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front. Endocrinol.* 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.

39. Kovacs Z., Glover L., Reidy F., MacSharry J., Saldova R. Novel diagnostic options for endometriosis - Based on the glycome and microbiome. 2021;33:167-181. doi: 10.1016/j.jare.2021.01.015.
40. Le N., Cregger M., Fazleabas A., Braundmeier-Fleming A. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons. *Sci Rep.* 2022;12(1):1590. doi:10.1038/s41598-022-05499-y.
41. Lagier J. C., Dubourg G., Million M. et al. Culturing the human microbiota and culturomics,” *Nature Reviews. Microbiology.* 2018;16:540-550. doi:10.1038/s41579-018-0041-0.
42. Ni Z., Sun S., Bi Y. et al. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(6):e13307. doi:10.1111/aji.13307
43. Wei W., Zhang X., Tang H., Zeng L., Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):15. doi:10.1186/s12941-020-00356-0.
44. Rooks M., Garrett W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341-52. doi:10.1038/nri.2016.42.
45. Saha R., Pettersson H. J., Svedberg P., Olovsson M., Bergqvist A., Marions L. et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.035.
46. Cho I., Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-270. doi:10.1038/nrg3182.
47. Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E. et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Scientific Reports.* 2019;18;9(1):2204. doi: 10.1038/s41598-019-39700-6.
48. Kwa M., Plottel C. S., Blaser M. J., Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016. doi: 10.1093/jnci/djw029.
49. Svensson A., Brunkwall L., Roth B., Orholm Melander M., Ohlsson B. Associations between Endometriosis and Gut Microbiota. 2021;28(8):2367-2377. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5.