



**ПЕРМСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**1' 2021  
ТОМ 38**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

# Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 38

**1'2021**

16+

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Входит в базу данных  
EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

## Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И. А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

**Е. Г. ФУРМАН**, профессор,

член-корреспондент РАН

Заместитель главного редактора –

**О. В. ХЛЫНОВА**, профессор,

член-корреспондент РАН

Ответственный секретарь –

**И. А. БУЛАТОВА**, профессор

Г. П. Вдовина, профессор

Н. В. Исаева, профессор

М. М. Падруль, профессор

А. В. Туев, профессор

В. А. Черешнев, академик РАН

В. А. Черкасов, профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н. Б. Асташина, профессор (Пермь)

Л. А. Балькова, член-корреспондент РАН

(Республика Мордовия)

К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)

И. В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)

Т. В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)

У. Гебель, профессор (Дюссельдорф, Германия)

О. С. Гилева, профессор (Пермь)

А. Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)

Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)

М. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)

Ф. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)

С. А. Дворянский, профессор (Киров)

С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н. В. Зайцева, академик РАН (Пермь)

М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)

Ж. Д. Кобалава, профессор (Москва)

Н. А. Козилова, профессор (Пермь)

Л. М. Коркодинова, профессор (Пермь)

В. К. Леонтьев, академик РАН (Москва)

Н. Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)

В. Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)

А. А. Олина, профессор (Санкт-Петербург)

Н. А. Пулина, профессор (Пермь)

В. Н. Серов, академик РАН (Москва)

Е. Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д. Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л. М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)

Д. Хармс, профессор (Киль, Германия)

О. В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)

В. В. Шкарин, член-корреспондент РАН (Нижний Новгород)

# Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 38

**1'2021**

**16+**

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

## Founder:

Federal State Budgetary  
Educational Institution of Higher Education  
"Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical  
University" of the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation

"Perm Medical Journal" is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of "Perm Medical Journal" are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, ПИИЛ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

## Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990  
Executive secretary – I. A. Bulatova  
Tel (342) 217-19-38  
Fax (342) 217-20-21  
E-mail: permmedjournal@psma.ru  
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## EDITORIAL BOARD:

### Editor-in-chief –

**E. G. Furman, Professor,  
Corresponding Member of RAS**

### Deputy editor-in-chief –

**O. V. Khlynova, Professor,  
Corresponding Member of RAS**

### Executive secretary –

**I. A. Bulatova, Professor**

G. P. Vdovina, Professor  
N. V. Isaeva, Professor  
M. M. Padrul, Professor  
A. V. Tuv, Professor  
V. A. Chereshev, Academician of RAS  
V. A. Cherkasov, Professor

## EDITORIAL COUNCIL:

N. B. Astashina, Professor (Perm)  
L. A. Balykova, Corresponding Member of RAS  
(The Republic of Mordovia)  
K. A. Berdyugin, MD, PhD (Ekaterinburg)  
I. V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)  
T. V. Vavilova, Professor (St. Petersburg)  
U. Goebel, Professor (Dusseldorf, Germany)  
O. S. Gileva, Professor (Perm)  
A. Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)  
E. S. Gorovits, Professor (Perm)  
D. A. Granov, Corresponding Member of RAS (St. Petersburg)  
M. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)  
F. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)  
S. A. Dvoryansky, Professor (Kirov)  
S. E. Zholudev, Professor (Ekaterinburg)  
N. V. Zaitseva, Academician of RAS (Perm)  
M. F. Zarivchatsky, Professor (Perm)  
Zh. D. Kobalava, Professor (Moscow)  
N. A. Koziolova, Professor (Perm)  
L. M. Korkodinova, Professor (Perm)  
V. K. Leontiev, Academician of RAS (Moscow)  
N. N. Malyutina, Professor (Perm)  
Yu. L. Mizernitsky, Professor (Moscow)  
V. Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)  
A. A. Olina, Professor (St. Petersburg)  
N. A. Pulina, Professor (Perm)  
V. N. Serov, Academician of RAS (Moscow)  
E. N. Smirnova, Professor (Perm)  
D. Yu. Sosnin, Professor (Perm)  
L. M. Fathutdinova, Professor (Kazan)  
I. V. Feldblyum, Professor (Perm)  
E. G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)  
D. Harms, Professor (Kiel, Germany)  
O. V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)  
V. V. Shkarin, Corresponding Member of RAS (Nizhni  
Novgorod)

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Породииков, А.Н. Биянов, А.В. Пермякова,  
В.С. Туктамышев, А.Г. Кучумов, Н.С. Поспелова,  
Е.Г. Фурман, М.Н. Оноприенко  
N-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО  
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК  
ПРЕДИКТОР ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ  
ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО  
ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
- Л.А. Паначёва, Л.А. Шпагина  
СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
У РАБОТНИКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ  
В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ
- Ф.Р. Сафаралиев  
ПОКАЗАТЕЛИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО  
СТАТУСА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ
- И.А. Булатова, А.П. Щёктова, С.В. Падучева  
РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ  
ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
- Т.В. Соломай, Т.А. Семененко, Н.В. Каражас,  
Т.Н. Рыбалкина, П.А. Веселовский, Н.Л. Пульнова,  
Т.П. Готвянская, С.А. Голосова, И.В. Иванова,  
Р.Е. Бошьян, Д.Ю. Кулаков  
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ЛИЦ  
С АКТИВНЫМИ И ЛАТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ  
ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
- Л.М. Рзакулиева, А.Э. Гаджизаде  
ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ  
У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Б.В. Головской, М.Д. Берг, И.А. Булатова,  
Е.И. Воронова, Я.В. Ховаева  
МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА В ПОДДЕРЖАНИИ  
ЗДОРОВЬЯ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ  
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- О.М. Манякина, И.С. Аккуратова-Максимова,  
Т.Г. Пухова, А.С. Шитова  
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ  
*HELICOBACTER PYLORI* В ФОРМИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

## ORIGINAL STUDIES

- 5 A.A. Porodikov, A.N. Biyanov, A.V. Permyakova,  
V.S. Tuktamyshev, A.G. Kuchumov, N.S. Pospelova,  
E.G. Furman, M.N. Onoprienko  
N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC  
PEPTIDE AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC  
SIGNIFICANCE OF FUNCTIONING  
DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE  
NEWBORNS
- 16 L.A. Panacheva, L.A. Shpagina  
STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM  
IN EMPLOYEES WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE  
PULMONARY DISEASE IN COMBINATION  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN TERMS  
OF EXPOSURE TO TOXIC GASES
- 29 F.R. Safaraliyev  
INDICATORS OF DENTAL STATUS  
IN PROFESSIONAL SPORTSWOMEN
- 38 I.A. Bulatova, A.P. Shchekotova, S.V. Paducheva  
ROLE OF INFLAMMATION  
AND IRON EXCHANGE DISORDERS  
IN PROGRESSION OF LIVER CIRROSIS
- 46 T.V. Solomay, T.A. Semenenko, N.V. Karazhas,  
T.N. Rybalkina, P.A. Veselovsky, N.L. Pulnova,  
T.P. Gotvyanskaya, S.A. Golosova, I.V. Ivanova,  
R.E. Boshyan, D.Yu. Kulakov  
FEATURES OF CHANGE OF IMMUNE  
STATUS INDICATORS IN INDIVIDUALS  
WITH ACTIVE AND LATENT FORMS  
OF HERPESVIRUS INFECTIONS
- 64 L.M. Rzakulieva, A.E. Hajizade  
FEATURES OF REPRODUCTIVE FUNCTION  
IN INFERTILE WOMEN WITH HYPERTHYROIDISM

## LITERATURE REVIEW

- 72 B.V. Golovskoy, M.D. Berg, I.A. Bulatova,  
E.I. Voronova, Ya.B. Khovaeva  
MUSCULAR SYSTEM IN MAINTAINING  
HEALTH AND PREVENTING CHRONIC  
NON-INFECTIOUS DISEASES
- 87 O.M. Manyakina, I.S. Akkuratova-Maksimova,  
T.G. Pukhova, A.S. Shitova  
ROLE OF GENETIC STRUCTURE  
OF *HELICOBACTER PYLORI* IN FORMATION  
OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS  
IN GASTRIC MUCOSA

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

- Б.К. Кадыралиев, В.Б. Арутюнян, В.А. Чрагян, М.Н. Аскадинов, С.Т. Энгиноев, С.В. Кучеренко*  
ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СТОРОК АУТОПЕРИКАРДОМ  
ПО МЕТОДИКЕ ОЗАКИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА
- А.М. Климачев, Т.Н. Николаева, О.В. Климачева*  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО  
АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА  
У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Р.С. Аракелян, Г.Л. Шендо, В.А. Ирдеева, Т.М. Деева, Е.В. Галкина*  
САНИТАРНО-ПАЗИТОЛОГИЧЕСКОЕ  
СОСТОЯНИЕ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ  
СРЕДЫ. АНАЛИЗ РАБОТЫ ЦЕНТРА ГИГИЕНЫ  
И ЭПИДЕМИОЛОГИИ В АСТРАХАНСКОЙ  
ОБЛАСТИ ЗА 2015–2019 ГГ.
- Л.К. Каримова, З.Ф. Гимаева, А.Б. Бакиров, Н.А. Мулдашева, В.А. Капцов*  
ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ  
ОТ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (НА ПРИМЕРЕ  
РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)
- В.А. Ирдеева, Р.С. Аракелян, Г.Л. Шендо, Д.С. Алексахина, А.М. Соснина, А.В. Болонина*  
БЕЗОПАСНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ  
ПО ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.А. Самарцев, Д.С. Ваганов, А.Ю. Опарин, И.А. Карасов, Е.В. Круглов, С.Н. Горюнов*  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ АНЕВРИЗМЫ  
ЦЕНТРАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА  
ПОСЛЕ АУТОВЕНОЗНОГО БЕДРЕННО-  
ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ
- Н.Н. Грымова, Е.А. Хузина, Е.Г. Фурман, О.Е. Никонова*  
СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ ВТОРИЧНЫМ  
ИММУНОДЕФИЦИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ  
С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ  
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
- С.Г. Шулькина, Д.О. Сирин, Е.Н. Смирнова, В.Г. Желобов, Н.Ю. Колосеев, Е.А. Лоран, А.Н. Перевоищikov, В.С. Корягин*  
ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

## METHODS OF DIAGNOSIS AND TECHNOLOGIES

- 100** *B.K. Kadyraliev, V.B. Arutyunyan, V.A. Chragyan, M.N. Askadinov, S.T. Enginiev, S.V. Kucherenko*  
MINIMALLY INVASIVE OZAKI PROCEDURE  
FOR AORTIC VALVE DISEASE. PRELIMINARY RESULTS
- 108** *A.M. Klimachev, T.N. Nikolaeva, O.V. Klimacheva*  
PREDICTION OF PERSISTENCE  
OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT  
OPEN ARTERIAL DUCT IN PROFOUNDLY  
PRETERM INFANTS

## PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

- 115** *R.S. Arakelyan, G.L. Shendo, V.A. Irdeeva, T.M. Deeva, E.V. Galkina*  
SANITARY AND PARASITOLOGIC STATE  
OF ENVIRONMENTAL OBJECTS. ANALYSIS  
OF WORK OF THE CENTER FOR HYGIENE  
AND EPIDEMIOLOGY IN ASTRAKHAN  
REGION FOR 2015–2019
- 123** *L.K. Karimova, Z. F. Gimaeva, A.B. Bakirov, N.A. Muldasheva, V.A. Kapsov*  
SUDDEN DEATH FROM COMMON DISEASES  
AT WORKPLACE AND PREVENTIVE  
MEASURES (ON THE EXAMPLE  
OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN)
- 135** *V.A. Irdeeva, R.S. Arakelyan, G.L. Shendo, D.S. Aleksashina, A.M. Sosnina, A.V. Bolonina*  
FOOD SAFETY BY PARASITOLOGICAL  
INDICATORS

## CLINICAL CASE

- 144** *V.A. Samartsev, D.S. Vaganov, A.Yu. Oparin, I.A. Karasov, E.V. Kruglov, S.N. Goryunov*  
CLINICAL CASE OF SURGICAL  
TREATMENT OF GIANT CENTRAL  
ANASTOMOSIS ANEURYSM AFTER  
AUTOVENOUS FEMOROPLOPLITEAL  
BYPASS
- 151** *N.N. Grymova, E.A. Khuzina, E.G. Furman, O.E. Niconova*  
A CASE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION  
COURSE IN A CHILD WITH SEVERE  
SECONDARY IMMUNODEFICIENCY  
ASSOCIATED WITH HEMATOPOIETIC  
STEM CELL TRANSPLANTATION
- 161** *S.G. Shulkina, D.O. Sirin, E.N. Smirnova, V.G. Zhelobov, N.Yu. Kolomeets, E.A. Loran, A.N. Perevoschikov, V.S. Koryagin*  
PROBLEMS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS  
OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

УДК 616.125.6-007.2-053.32-076

DOI: 10.17816/pmj3815-15

## **Н-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА КАК ПРЕДИКТОР ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВорожденных**

**А.А. Породи́ков<sup>1\*</sup>, А.Н. Биянов<sup>2</sup>, А.В. Пермякова<sup>2</sup>, В.С. Туктамышев<sup>3</sup>,  
А.Г. Кучумов<sup>3</sup>, Н.С. Поспелова<sup>2</sup>, Е.Г. Фурман<sup>2</sup>, М.Н. Оноприенко<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

<sup>4</sup>Пермский краевой перинатальный центр, Россия

---

© Породи́ков А.А., Биянов А.Н., Пермякова А.В., Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Поспелова Н.С., Фурман Е.Г., Оноприенко М.Н., 2021

тел. +7 (342) 239 87 33

e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Породи́ков А.А. (\*контактное лицо) – сердечно-сосудистый хирург; Биянов А.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Пермякова А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Туктамышев В.С. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики; Кучумов А.Г. – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, научный сотрудник; Поспелова Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней; Фурман Е.Г. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; Оноприенко М.Н. – анестезиолог-реаниматолог ОРИТ новорожденных и недоношенных детей].

© Porodikov A.A., Biyanov A.N., Permyakova A.V., Tukhtamyshev V.S., Kuchumov A.G., Pospelova N.S., Furman E.G., Onoprienko M.N., 2021

tel. +7 (342) 239 87 33

e-mail: porodickov.a@yandex.ru

[Porodikov A.A. (\*contact person) – cardiovascular surgeon; Biyanov A.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Permyakova A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases; Tukhtamyshev V.S. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics, researcher of KFU; Kuchumov A.G. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics, researcher of KFU; Pospelova N.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases; Furman E.G. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Deputy Rector for Scientific Research, Head of Department of Faculty Pediatrics; Onoprienko M.N. – anesthesiologist-resuscitator, ICU of Newborn and Premature Infants].

## N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS A PREDICTOR OF HEMODYNAMIC SIGNIFICANCE OF FUNCTIONING DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE NEWBORNS

A.A. Porodikov<sup>1\*</sup>, A.N. Biyanov<sup>2</sup>, A.V. Permyakova<sup>2</sup>, V.S. Tuktamyshev<sup>3</sup>,  
A.G. Kuchumov<sup>3</sup>, N.S. Pospelova<sup>2</sup>, E.G. Furman<sup>2</sup>, M.N. Onoprienko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University,

<sup>4</sup>Perm Regional Perinatal Center, Russian Federation

**Цель.** Изучить возможность использования N-терминального фрагмента pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококонедошенных новорожденных. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток является причиной развития различных осложнений у глубококонедошенных новорожденных. Ведущий метод его диагностики – ЭхоКГ. Ограниченные технические возможности аппаратов ультразвуковой диагностики могут препятствовать ранней диагностике и своевременному лечению этого состояния. Поиск дополнительных маркеров гемодинамической значимости функционирующего артериального протока является актуальным.

**Материалы и методы.** В сплошное проспективное обсервационное исследование включали пациентов в возрасте 1–3 дней с функционирующим артериальным протоком, со сроком гестации 25–32 недели, весом при рождении от 500 до 1500 г. Гемодинамическую значимость функционирующего артериального протока определяли по общепринятым ЭхоКГ-критериям. Уровень NT-pro-BNP определяли с помощью иммуоферментного анализа на третий сутки жизни. С помощью математического моделирования рассчитали «пороговое» значение NT-pro-BNP, соответствующее 6500 пг/мл, при котором вероятность гемодинамической значимости функционирующего артериального протока превышает 80 %.

**Результаты.** Определение концентрации NT-pro-BNP на третий день жизни позволило установить достоверные различия: в основной группе медиана концентрации для NT-pro-BNP составила 15 000 [IQR 2 587; 26 500] пг/мл, в группе сравнения – 1920 [IQR 1379; 3467] пг/мл,  $p = 0,001$ . Установлена прямая корреляционная связь средней силы,  $r = 0,52$ , результатов ЭхоКГ и значений NT-pro-BNP.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют использовать NT-pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококонедошенных новорожденных.

**Ключевые слова.** Натрийуретический пептид, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные, ЭхоКГ-критерии.

**Objective.** To study the possibility of using N-terminal pro-BNP fragment as a screening criterion of hemodynamic significant of the functioning arterial duct in extremely premature newborns. Hemodynamically significant functioning arterial duct (HSFAD) is a reason of the development of various complications in extremely premature newborns. The basic method for HSFAD diagnosis is Echo CG. The limited technical abilities of ultrasound devices can prevent from an early diagnosis and timely treatment of this state. The search of additional markers of hemodynamic significance the functioning arterial duct (FAD) is actual.

**Materials and methods.** A continuous prospective observational study included patients aged 1 to 3 days with FAD, gestation period of 25–32 weeks and birth weight from 500 to 1500 g. Hemodynamic significance



of FAD was determined according to generally accepted Eco CG criteria. The level of NT-pro-BNP was identified with IFA on the third day of life. Mathematical modelling was used to calculate a “threshold” value of NT-pro-BNP, corresponding to 6500 pg/ml, at which the probability of hemodynamic significance of the functioning arterial duct exceeds 80 %.

**Results.** The assessment of NT-pro BNP concentration on the third day of life permitted to establish the following reliable differences: in the main group, the median concentration for NT-pro BNP was 15000 [IQR 2 587; 26 500] pg/ml, in the comparison group – 1920 [IQR 1379; 3467] pg/ml,  $p = 0.001$ . Mean force direct correlation,  $r = 0.52$ , between Echo CG results and NT-pro-BNP values was stated.

**Conclusions.** The obtained results make it possible to use NT-pro-BNP as a screening criterion of FAD hemodynamic significance in extremely premature newborns.

**Keywords.** Natriuretic peptide, hemodynamically significant functioning arterial duct, newborns, Echo CG criterion.

## ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире преждевременно рождается 12,9 млн детей. Около 1 млн недоношенных новорожденных умирают в неонатальном периоде из-за осложнений, связанных с глубокой морфофункциональной незрелостью [1]. В России ежегодно недоношенными рождаются более 110 тыс. детей. Дети с массой тела 1500 г и менее (ранее 30–31-й недели гестации) составляют только 1 % от всех живорожденных, но в то же время в этой группе регистрируется около 70 % случаев смерти в неонатальном периоде (за исключением детей с врожденными аномалиями) [2]. Основу для развития различных патологических состояний у глубоконедоношенных пациентов составляет морфофункциональная незрелость, важнейшим проявлением которой служит функционирующий артериальный проток (ФАП) [3].

Частота встречаемости гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗ ФАП) зависит от веса новорожденного и его гестационного возраста (ГВ); чем ниже ГВ и меньше масса ребенка, тем чаще будет встречаться ГЗ ФАП. По результатам исследований отмечено, что к четвертым суткам жизни у новорожденных

с массой тела 1500–2000 г проток закрывается в 93 % случаев, в отличие от недоношенных с массой тела меньше 1200 г, у которых ФАП встречается в 85 % случаев [4].

Длительное существование ГЗ ФАП приводит к развитию осложнений, связанных с нарушением гемодинамики и поражением органов-мишеней. Среди наиболее значимых осложнений следует отметить отек легких, легочные кровотечения, перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротический энтероколит, дисфункцию миокарда, системную гипотензию, нарушение функции почек, ретинопатию недоношенных [5, 6].

Клинические проявления ГЗ ФАП не являются специфическими, ведущие симптомы в виде сердечной и дыхательной недостаточности нарастают при наблюдении в динамике. Особое значение в ведении таких пациентов имеет ранняя диагностика ГЗ ФАП [7, 8].

Золотым стандартом в диагностике является эхокардиография (ЭхоКГ). Недостаточный опыт врача-специалиста, ограниченные технические возможности УЗ-аппаратов могут препятствовать ранней диагностике и своевременному лечению этого состояния [9–11]. Поэтому поиск дополни-



тельных маркеров, указывающих на гемодинамическую значимость ФАП, является актуальным.

Обнаружение натрийуретических пептидов (НУП) было важным открытием, которое позволило рассматривать сердце как многофункциональный орган, обеспечивающий интеграцию сердечно-сосудистой системы и водно-электролитного гомеостаза. История НУП берет свое начало с исследований J.P. Henry, который выявил связь между растяжением предсердий при дыхании с отрицательным давлением и интенсивностью диуреза. В 80-х гг. прошлого века в ткани предсердий млекопитающих были выявлены гранулы, которые содержат белковые субстанции. В опытах на крысах определены диуретический и натрийуретический эффекты экстракта тканей предсердий.

Семейство НУП неоднородно: выделены пептиды А- (ANP), В- (BNP), С-типа (CNP) и уродилатин. Наиболее часто в практической работе используется определение концентрации BNP. Предшественником BNP является полипептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (pro-BNP). В процессе секреции молекула proBNP расщепляется на активный BNP и неактивный N-терминальный фрагмент pro-BNP (NT-pro-BNP). Установлено, что секреция BNP увеличивается при перегрузке сердца объемом или давлением. Среди основных эффектов BNP выделяют расширение сосудов, повышение диуреза и натрийуреза, что связано с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы [12, 13].

В мировой литературе данные о значении NT-pro-BNP в диагностике гемодинамической значимости ФАП у глубококондошенных новорожденных ограничены, не изучен оптимальный возраст определения

уровня NT-pro-BNP, не обозначены корреляционные связи между основными ЭхоКГ-критериями и уровнем NT-pro-BNP у данной категории пациентов. Уточнение этих вопросов позволило бы использовать данный маркер в качестве дополнительного критерия гемодинамической значимости ФАП.

*Цель исследования* – изучить возможность использования N-терминального фрагмента pro-BNP в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у глубококондошенных новорожденных.

Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 5 от 23.05.2018 г.).

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе Пермского краевого перинатального центра (структурное подразделение ГБУЗ ПК «Пермская крайняя клиническая больница») с мая по декабрь 2018 г. Проведено сплошное проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены глубококондошенные новорожденные с ФАП, массой тела при рождении от 500 до 1500 г, сроком гестации 25–32 недели, возрастом на момент исследования три дня. Критериями исключения послужили наличие у пациента комбинированного врожденного порока сердца и других пороков развития, инфекционного заболевания, кровотечения, нарушения функции почек, некротического энтероколита. Данные о перинатальном анамнезе получены из медицинской карты стационарного больного (форма

№ 003/у). Диагноз ФАП устанавливался лечащим врачом Пермского краевого перинатального центра с учетом клинических данных и результатов ЭхоКГ, которое проводилось всем пациентам на третьей сутки жизни врачом ультразвуковой диагностики в Перинатальном центре. Определение гемодинамической значимости происходило на основании общепринятых ЭхоКГ-критериев [14].

Основными ЭхоКГ-критериями гемодинамической значимости открытого артериального протока являются:

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных весом < 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорожденных весом < 1500 г;
- наличие левоправого шунтирования крови по протоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдугальной аорте, составляющего > 50 % антеградного кровотока [25, 93].

Дополнительными критериями гемодинамической значимости артериального протока являются:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты ( $LA/Ao$ ) > 1,4;
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии > 0,2 м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене ( $LVO/SVC$ ) > 4;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты ( $LV/Ao$ ) > 2,1;
- индекс сосудистой резистентности (RI) в передней мозговой артерии > 0,8;
- наличие диастолического «обкрадывания» или ретроградного кровотока в почечной и / или мезентериальной артериях ( $RI = 1,0$ ).

Открытый артериальный проток можно считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и один из дополнительных.

В соответствии с полученными результатами выделено две группы: основная (27 человек) – с ГЗ ФАП и группа сравнения (33) – с ФАП без гемодинамической значимости.

Для проведения ЭхоКГ использовали портативную диагностическую ультразвуковую систему Vivid q General Electric (США). Методом иммуноферментного анализа в крови на третьей сутки жизни определяли N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) (АО «Вектор-Бест», Россия). Для проведения исследования требовалось 0,2 мл сыворотки крови из общего объема забранной крови для стандартного биохимического анализа – величину оптической плотности растворов определяли на спектрофотометре (HUMAN, Германия) в двухволновом режиме.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа при нормальном распределении и непараметрического анализа, если распределение отличалось от нормального. Данные описывали при помощи среднего значения ( $M$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ), а также медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Качественные признаки анализировали при помощи кросс-таблиц  $2 \times 2$ . Связи между номинальными и порядковыми переменными рассчитывали с использованием критериев хи-квадрат ( $\chi^2$ ), между количественными признаками – с использованием критерия Манна – Уитни. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена. При всех статистических расчетах

критический уровень ошибки  $p$  принимался равным 0,05. Оценку эффективности диагностической значимости NT-pro-BNP для определения ГЗ ФАП проводили, рассчитывая чувствительность ( $Se$ ) и специфичность ( $Sp$ ). Регрессионный анализ был использован при построении математической модели. Логистическая регрессия также была использована ввиду бинарной переменной (наличие / отсутствие ГЗ ФАП). Проверку значимости модели осуществляли критерием  $\chi^2$  и коэффициентом  $R^2$ . Построение ROC-кривой и оценку площади под ней AUC (Area under ROC) использовали для анализа математической модели. Результаты работы рассчитывались на персональном компьютере с опциями прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10 (США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли 60 глубоко недоношенных пациентов. У 27 пациентов диагностирован ГЗ ФАП, у 33 детей – ФАП без гемодинамической значимости. В основной группе исследования медиана ГВ составила 26 недель ( $Q1$ – $Q3$ : 24–29), в группе сравнения – 28 недель ( $Q1$ – $Q3$ : 26–30),  $p = 0,04$ . Медиана массы тела при рождении у детей основной группы составила 790 ( $Q1$ – $Q3$ : 700–1085), в группе сравнения – 995 ( $Q1$ – $Q3$ : 840–1230),  $p = 0,07$ . По полу распределение было следующим: мальчиков в основной группе – 55,5 % (15/27), в группе сравнения – 48,5 % (16/33),  $p = 0,49$ , девочек в основной группе – 44,5 % (12/27), в группе сравнения – 51,5 % (17/33),  $p = 0,51$ .

При изучении материнского анамнеза установлено, что медиана возраста женщин основной группы составила 30 лет [IQR 24;28], в группе сравнения – 32 года [IQR

27,5;35],  $p = 0,34$ . Первородящими в основной группе были 33,3 % (9/27) женщин, в группе сравнения – 42,4 % (14/33),  $p = 0,81$ .

Установлено, что как в основной группе, так и в группе сравнения настоящей беременности предшествовали медицинские аборт: 59,5 % (16/27) и 45,4 % (15/33) случаев соответственно,  $p = 0,79$ . Течение беременности с угрозой невынашивания достоверно чаще отмечалось в основной группе: 74 % (20/27) против 39,3 % (13/33),  $p = 0,001$ . Течение беременности осложнялось преэклампсией в 22,2 % (6/27) в основной группе и в 27,2 % (9/33) в группе сравнения,  $p = 0,88$ . Прием медикаментов (антибиотики) во время беременности отмечен у 63 % (17/27) женщин основной группы и у 54,5 % (18/33) в группе сравнения, причем терапию дексаметазоном получали 37 % (10/27) в основной группе, и 33,3 % (11/33) женщин группы сравнения,  $p = 0,97$ .

Родоразрешение оперативным путем проведено у 70 % (19/27) женщин основной группы и у 69,6 % (23/33) в группе сравнения,  $p = 0,88$ . Роды были осложнены многоплодной беременностью у 3 рожениц в основной группе и у 4 – в группе сравнения. Наличие хронических экстрагенитальных заболеваний зарегистрировано практически у всех женщин в обеих группах, в том числе более двух нозологических форм одновременно – у 66,6 % (18/27) в основной группе и у 60,0 % (20/33) в группе сравнения,  $p = 0,82$ . Чаще всего встречались эндокринная патология, железодефицитная анемия различной степени и инфекции мочевыводящих путей.

Состояние всех новорожденных основной группы на момент осмотра расценивалось как тяжелое или очень тяжелое, в основном за счет дыхательных нарушений

(дыхательная недостаточность 2–3-й степени) и неврологической симптоматики (угнетение ЦНС).

В состоянии тяжелой асфиксии (по Апгар 1–3 балла) родилось 40,7 % (11/27) детей, в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4–6 балла) – 48,2 % (13/27). Такие пациенты требовали искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с помощью саморасправляющегося мешка Амбу в родильном зале, затем на респираторную поддержку триггерной ИВЛ в режиме assist/control переведены 40,7 % (11/27) детей, на неинвазивную вентиляцию легких в режимах методики самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением с помощью назальных канюль NCPAP/ duoPAP – 48,2 % (13/27).

В группе сравнения в состоянии тяжелой асфиксии (по Апгар 1–3 балла) родилось 21,2 % (7/33) новорожденных ( $p = 0,17$ ), в асфиксии средней степени тяжести (по Апгар 4–6 балла) – 54,5 % (18/33), то есть без достоверной разницы с пациентами основной группы ( $p = 0,81$ ). Респираторная поддержка в первые часы жизни в связи с дыхательными нарушениями – у 24,2 % (8/33) детей методом ИВЛ в режиме assist/control,  $p = 0,27$ , неинвазивная вентиляция легких

в режимах NCPAP/ duoPAP – у 51,5 % (17/33) детей ( $p = 0,20$ ), без достоверных различий в группах.

По данным ЭхоКГ ретроградный ток крови в нисходящей аорте, составляющий более или равный 50 % прямого кровотока, отмечен у всех новорожденных основной группы, и у 12 % (4/33) – в группе сравнения,  $p = 0,001$ . Среднее значение диаметра открытого артериального протока у новорожденных основной группы определено равным  $3,4 \pm 0,7$  (ДИ = 2,6;3,2) мм, в группе сравнения –  $1,4 \pm 0,48$  (ДИ = 1,2;1,6) мм,  $p = 0,001$ . Соотношение «левое предсердие / аорта» (ЛП/Ао) у всех детей основной группы и у одного ребенка в группе сравнения превышало 1,4. Индекс сосудистой резистентности в передней мозговой артерии  $R_i$  ПМА  $\geq 0,8$  определен у всех детей в основной группе и у 30 % (10/33) в группе сравнения,  $p = 0,001$ .

Проведенное всем детям на третий день жизни определение концентрации NT-pro-BNP методом иммуноферментного анализа сыворотки крови позволило установить достоверные различия: в основной группе медиана концентрации для NT-pro-BNP составила 15 000 (Q1–Q3: 4019–29879) пг/мл, в группе сравнения – 1920 (Q1–Q3: 1450–3650) пг/мл,  $p = 0,001$  (рисунок).

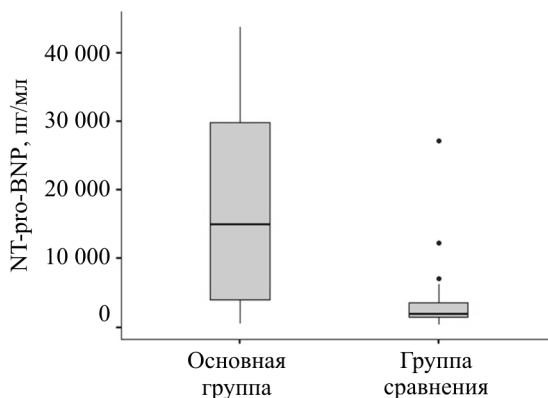


Рис. Концентрации NT-pro-BNP в основной и группе сравнения

В ходе исследования было установлено, что между показателями ЭхоКГ, по которым определяли гемодинамическую значимость ФАП, и значениями NT-pro-BNP имеется прямая корреляционная связь средней силы: для диаметра ОАП  $r = 0,52$ ,  $p = 0,05$ , (95 % ДИ = 0,31–0,68), для индекса сосудистой резистентности в передней мозговой артерии Ri ПМА  $r = 0,42$ ,  $p = 0,05$  (95 % ДИ = 0,18–0,6), для ретроградного кровотока в постдуктальной аорте  $r = 0,49$ ,  $p = 0,05$ , (95 % ДИ = 0,26–0,66), для соотношения «левое предсердие / аорта» (ЛП/Ао)  $r = 0,55$ ,  $p = 0,05$  (95 % ДИ = 0,34–0,70).

С помощью регрессионного анализа и логистической регрессии определено «пороговое» (cut-off value) значение NT-pro-BNP, которое с высокой долей вероятности прогнозирует гемодинамическую значимость ФАП у недоношенных новорожденных, коррелируя с общепринятыми ЭхоКГ-критериями. Оно составило 6500 пг/мл. Чувствительность для порогового значения NT-pro-BNP составила 75 %, специфичность 90 %. Статистическая значимость полученной модели определена как достаточная,  $p = 0,001$  [15].

В настоящее время перспективы ранней диагностики ГЗ ФАП связывают с определением концентрации натрийуретических пептидов.

По данным когортного исследования, в которое было включено 69 недоношенных новорожденных, выявлено увеличение уровня NT-pro-BNP у недоношенных с ГЗ ФАП более 2 мм [16]. В нашем исследовании также отмечено значительное повышение уровня NT-pro-BNP у пациентов с ГЗ ФАП, что связано с перегрузкой сердца объемом, в ответ на которую в миокарде желудочков увеличивается синтез BNP.

В опубликованных ранее исследованиях определена корреляция значений ЭхоКГ-

критериев ГЗ ФАП и уровня BNP [17]. В нашей выборке также выявлена корреляционная связь средней силы между эхокардиографическими критериями ГЗ ФАП и значениями NT-pro-BNP.

Большое значение для определения уровня NT-pro-BNP имеет возраст ребенка. В проспективных исследованиях отмечено, что определение уровня NT-pro-BNP в первые сутки жизни не имеет диагностического значения, поскольку отсутствует достоверное повышение уровня NT-pro-BNP. Оптимальным является возраст 3–4 суток, когда повышение NT-pro-BNP является максимальным [18, 19]. В нашем исследовании не проводился сравнительный анализ оптимального возраста для определения уровня NT-pro-BNP у недоношенных. Однако в данной работе при определении концентрации NT-pro-BNP на третьи сутки жизни выявлено многократное его превышение у детей с ГЗ ФАП по сравнению с соответствующими данными пациентов без ГЗ ФАП.

## Выводы

Выявленная высокая чувствительность и специфичность порогового значения NT-pro-BNP у глубоко недоношенных новорожденных с ГЗ ФАП, а также прямая корреляционная связь средней силы между NT-pro-BNP и эхокардиографическими критериями ГЗ ФАП позволяет использовать данный маркер в качестве скринингового критерия гемодинамической значимости ФАП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Annet Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born too soon:

the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): S2.

2. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Серия: Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии 2001; 188.

3. Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных. *Практическая медицина* 2010; 5: 73–75.

4. Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога. *Вопросы современной педиатрии* 2011; 10 (1): 58–65.

5. Виноградова И.В., Краснова М.В. Оптимизация выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Педиатрия* 2015; 2 (3).

6. Hesbam Abdel-Hady, Nebad Nasef, Abd Elazez Shabaan, Islam Nour Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int* 2013; 2013: 676192.

7. Sebgal A., McNamara P.J. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23 (4): 278–284.

8. Chandra Rath Martin Kluckow Chapter 25 – Pathophysiology Based Management of the Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus in the Very Preterm Neonate *Hemodynamics and Cardiology (Third Edition) Neonatology Questions and Controversies* 2019; 447–467.

9. Ramakrishnan S., Heung Y.M., Round J. *et al.* Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (8): 1254–1259.

10. Ward C.J., Purdie J. Diagnostic accuracy of paediatric echocardiograms

interpreted by individuals other than paediatric cardiologists. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (4): 331–336.

11. Nick Evans, Veronique Gournay, Fernando Cabanas, Martin Kluckow, Tina Leone, Alan Groves, Patrick McNamara, Luc Mertens Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (1): 61–68.

12. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 474–481.

13. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология* 2009; V (1): 89–97.

14. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком: методические рекомендации. М. 2010.

15. Фурман Е.Г., Пермякова А.В., Биянов А.Н., Бахметьева О.Б., Битхаева М.В., Породилов А.А. Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. Патент № 2 702 990 15.10.2019.

16. Letsbwti J.B., Sirc J., O'Kelly R., Miletin J. Serial N-terminal probrain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *J Pediatr* 2014; 173 (11): 1491–1496.

17. Jeong H.A., Shin J., Kim E. *et al.* Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2016; 59 (4): 183–189.

18. Kim J.S., Shim E.J. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J* 2012; 42 (3): 192–196.

19. El-Khuffash A., Amoroso M., Culliton M., Molloy E.J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92 (5): F421–422.

### REFERENCES

1. Hannah Blencowe, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkel Oestergaard, Lale Say, Annet Moller, Mary Kinney, Joy Lawn. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10 (1): 2.

2. Prabov A.V., Gaponenko V.A., Ignashina E.G. Diseases of the heart of the fetus and newborn baby. Series: Neonatal Cardiology. N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gos. med. Akademii 2001; 188 (in Russian).

3. Volynanyuk E.V. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature newborns. *Prakticheskaya meditsina* 2010; 5: 73–75 (in Russian).

4. Kryuchko D.S., Baybarina E.N., Rudakova A.A. Open arterial duct in premature newborn: tactics of neonatologist. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2011; 10 (1): 58–65 (in Russian).

5. Vinogradova I.V., Krasnova M.V. Optimization of nursing of extremely low and very low birth weight infants ZH. *Pediatrica* 2015; 2 (3) (in Russian).

6. Hesham Abdel-Hady, Nebad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, Islam Nour. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int* 2013; 2013: 676192.

7. Sehgal A, McNamara P.J. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23 (4): 278–284.

8. Chandra Rath Martin Kluckow. Chapter 25 – Pathophysiology Based Management of the Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus in the Very Preterm Neonate Hemodynamics and Cardiology (Third Edition) Neonatology Questions and Controversies 2019; 447–467.

9. Ramakrishnan S., Heung Y.M., Round J. et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009; 98 (8): 1254–1259.

10. Ward C.J., Purdie J. Diagnostic accuracy of paediatric echocardiograms interpreted by individuals other than paediatric cardiologists. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (4): 331–336.

11. Nick Evans, Veronique Gournay, Fernando Cabanas, Martin Kluckow, Tina Leone, Alan Groves, Patrick McNamara, Luc Mertens Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16 (1): 61–68.

12. Takeishi Y. Biomarkers in heart failure. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 474–481.

13. Kozlova I.A., Kharlamova I.Y. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical significance. *General Reanimatology* 2009; V (1): 89–97 (in Russian).

14. Volodin N.N., Baybarina E.N. Protocol for the management of premature infants with a hemodynamically significant functioning ductus arteriosus. Metodicheskie rekomendatsii. Ed by. Moscow 2010 (in Russian).

15. Furman E.G., Permyakova A.V., Biyanov A.N., Babmet'eva O.B., Bithaeva M.V., Porodikov A.A. A method for predicting hemodynamically significant functioning ductus



arteriosus in premature infants. FGBOU VO Permskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. akademika E.A. Vagnera patent pat. № 2 702 990. 10.15.2019 (in Russian).

16. *Letshwiti J.B., Sirc J., O'Kelly R., Miletin J.* Serial N-terminal probrain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *J Pediatr* 2014; 173 (11): 1491–1496.

17. *Jeong H.A., Shin J., Kim E., et al.* Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2016; 59 (4): 183–189.

18. *Kim J.S., Shim E.J.* B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of

patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J* 2012; 42 (3): 192–196.

19. *El-Khuffash A., Amoroso M., Culliton M., Molloy E.J.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92 (5): F421–422.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 01.11.2020

УДК 616.24-036.12:616.12-008.331.1]:616.12/.14+613.632.4

DOI: 10.17816/pmj38116-28

## **СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ**

**Л.А. Паначева\*, Л.А. Шпагина**

*Новосибирский государственный медицинский университет, Россия*

## **STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN EMPLOYEES WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN TERMS OF EXPOSURE TO TOXIC GASES**

**L.A. Panacheva\*, L.A. Shpagina**

*Novosibirsk State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Выявление особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) у работающих в условиях воздействия токсичных газов (ТГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 132 маляра и рабочих окрасочного производства авиационного предприятия г. Новосибирска, включенных в три страты: I – ХОБЛ и ТГ; II – ХОБЛ в сочетании с АГ при экспозиции ТГ; III – ХОБЛ в сочетании с АГ без воздействия ТГ. Работники всех страт разделены по длительности стажа менее 10 и свыше 10 лет. Отбор рабочих в группы осуществлялся сплошным методом.

**Результаты.** Наиболее выраженные изменения на ЭКГ, независимо от длительности стажа, отмечены у работников, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и контакт с ТГ (левограмма и метаболические изменения миокарда). При экспозиции с ТГ более 10 лет также выявлена гипертрофия левых отделов сердца. Среди рабочих, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ, экспонированных ТГ, с увеличением стажа работы возрастали показатели среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и легочно-сосудистого сопро-

---

© Паначева Л.А., Шпагина Л.А., 2021

тел. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Паначева Л.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор; Шпагина Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации].

© Panacheva L.A., Shpagina L.A., 2021

tel. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Panacheva L.A. (\*contact person) – MD, PhD, Professor; Shpagina L.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation].

тивления (ЛСС), также выявлены изменения структуры и функции правых и левых отделов сердца и признаки ремоделирования крупных сосудов. У этих же работников отмечены более выраженные изменения суточного профиля АД (СПАД) с превалированием вариантов Non-dippers и Night-pickers.

**Выводы.** У работников с коморбидной патологией с увеличением длительности производственной экспозиции ТГ свыше 10 лет наблюдались наиболее выраженные изменения на ЭКГ (отклонение электрической оси влево, метаболические изменения миокарда, гипертрофия левых отделов сердца); повышение показателей СДЛА и ЛСС в 1,21 и 1,10 раза; изменения структуры и функции правых и левых отделов сердца, ремоделирование крупных сосудов; увеличение частота вариантов СПАД Non-dippers и Night-pickers.

**Ключевые слова.** Хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, токсичные газы, суточный профиль артериального давления.

**Objective.** Identification of the features of the cardiovascular system damage in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with arterial hypertension (AH) in workers exposed to toxic gases (TG).

**Materials and methods.** 132 house painters and paint production workers of the Novosibirsk aviation enterprise were included in 3 strata and examined: I-COPD and TG; II-COPD in combination with AH when exposed to TG; III – COPD in combination with AH without exposure to TG. Employees of all strata were divided by length of service less than 10 and more than 10 years. The selection of workers in groups was carried out by a continuous method.

**Results.** The most pronounced changes on the ECG, regardless of the length of service, were observed in workers with COPD in combination with hypertension and contact with TG (levogram and metabolic changes in the myocardium). When exposed to TG for more than 10 years, hypertrophy of the left parts of the heart was also detected. Among workers with COPD in combination with hypertension exposed to TG, the indicators of average pulmonary artery pressure (APAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) elevated with increasing work experience; changes in the structure and function of the right and left parts of the heart and signs of remodeling of large vessels were also revealed. The same workers showed more pronounced changes in the daily blood pressure profile (DBPP) of AP with the prevalence of Non-dippers and Night-pickers.

**Conclusions.** Among workers suffering from comorbid pathology, with increasing duration of TG exposure over 10 years, there were observed the most pronounced ECG changes (deviation of electrical axis to the left, metabolic changes in the myocardium, hypertrophy of the left heart); increased APAP and PVR 1.21 and 1.10 times; changes in the structure and function of the right and left chambers of the heart, remodeling of large vessels; increase in the frequency of variants of the DBPP of Non-dippers and Night-pickers.

**Keywords.** Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, toxic gases, daily blood pressure profile.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в сочетании с АГ – одно из наиболее частых коморбидных состояний, способствующих утяжелению клинических проявлений, прогрессированию заболеваний и ухудшению качества жизни пациентов [1–3]. Структурно-функциональные нарушения со стороны сердца и сосудов формируются на ранних этапах ХОБЛ, приводя

к различным кардиореспираторным синдромам [4, 5]. Среди больных ХОБЛ преобладают лица с очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE (62,6 %) и индексу коморбидности [6, 7], при этом с частотой до 48 % случаев повышен риск развития кардиоваскулярной смертности [8].

В условиях промышленного производства ХОБЛ под воздействием смешанных аэрозолей формируется в 19–56 % случаев [9–11].

Вклад концентрации промышленных аэрозолей в вероятность развития ХОБЛ статистически значимо возрастает с увеличением класса условий труда [12] и длительности экспозиции к ним, независимо от фактора курения и развития бронхиальной обструкции [13, 14]. Вместе с тем до настоящего времени не уточнены особенности поражения сердечно-сосудистой системы при данной коморбидной патологии в сочетании с воздействием промышленных аэрозолей токсического характера.

*Цель исследования* – выявить особенности поражения сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ в сочетании с АГ у работающих в условиях воздействия токсичных газов (ТГ).

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В условиях отделения медицинских осмотров и профпатологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска обследованы 132 маляра и рабочих окрасочного производства авиационного предприятия г. Новосибирска (84 мужчины и 48 женщин), включенных в три страты: первая – ХОБЛ и ТГ; вторая – ХОБЛ в сочетании с АГ при экспозиции ТГ; третья – ХОБЛ в сочетании с АГ без воздействия ТГ. Все группы разделены по стажу работы менее 10 лет и свыше 10 лет. Отбор рабочих в группы осуществлялся сплошным методом.

Гигиенический анализ условий труда проведен согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [15], ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» [16].

В воздухе рабочей зоны измерение концентрации ароматических углеводородов проводилось фотометрическим методом, хлорорганических углеводородов – газохроматографическим методом. Изучалась оценка максимальной разовой и среднесменной концентрации ТГ в рабочей зоне. Преобладание тех или иных технологических операций в процессе трудовой деятельности рабочих определяется различными уровнями экспозиции вредных производственных факторов. Согласно оценке условий труда маляров и работников окрасочного производства среднесменные концентрации ксилола относительно ПДК были повышены в 2,46 раза; ацетона – в 1,07 раза; толуола – в 1,89 раза и бензина – в 3,24 раза, а максимальные разовые – в 1,45; 1,15; 2,10 и 1,53 раза соответственно. У этих рабочих также наблюдалось физическое перенапряжение, статико-динамические нагрузки (до 65–69 % рабочего времени), вынужденная рабочая поза.

В страту ХОБЛ при воздействии ТГ менее 10 лет включено 20 человек (13 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $38,6 \pm 3,1$  и  $40,6 \pm 2,8$  г. соответственно); при стаже работы свыше 10 лет – 29 человек (19 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $47,4 \pm 3,9$  и  $46,9 \pm 2,7$  г. соответственно). В страту ХОБЛ в сочетании с АГ и экспозицией ТГ до 10 лет включено 19 человек (12 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $40,7 \pm 3,3$  и  $42,7 \pm 2,5$  г. соответственно); свыше 10 лет – 24 человека (15 мужчин и 9 женщин, средний возраст –  $44,6 \pm 3,2$  и  $45,3 \pm 2,5$  г.). В страту ХОБЛ в сочетании с АГ без влияния ТГ и длительностью стажа до 10 лет включено 19 человек (11 мужчин и 8 женщин, средний возраст  $41,6 \pm 3,2$  и  $42,4 \pm 2,7$  г.) и более 10 лет – 21 человек (14 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $45,8 \pm 4,1$  и  $46,9 \pm 3,2$  г.).

Все основные исследования выполнялись в стабильную фазу ХОБЛ и при отсутствии острых состояний, обусловленных АГ.

Критерии включения в исследование: в страту ХОБЛ и ТГ – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [17]; в страту ХОБЛ в сочетании с АГ и ТГ – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [17], и диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC (2013) [18]; в страту курящих с ХОБЛ в сочетании с АГ без ТГ – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [17], и диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC (2013) [18]; легкое и средней тяжести ограничение воздушного потока по GOLD для больных ХОБЛ [17]; работники, имеющие ХОБЛ I стадии, категория А, В по критериям GOLD [3] в период ремиссии; мужчины и женщины, имеющие АГ 1–2-й степени, степень риска 1, 2, 3 по критериям ESC, ESH [18]; возраст пациентов 20–70 лет включительно; настоящие или бывшие курильщики, анамнез курения до 10 или свыше 10 лет, индекс курения свыше 10 пачка-лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: отсутствие информированного согласия больного; заболевания дыхательной системы; состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся эозинофилией; ожирение, сахарный диабет; аутоиммунные заболевания и активные очаги хронической инфекции, паразитозы; ВИЧ-инфекция; злокачественное новообразование любой локализации; профессиональные заболевания органов дыхания; вторичная артериальная гипертензия; левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IА, IВ, II по классификации Стражеско – Василенко; пороки сердца; ишемическая болезнь сердца; цирроз печени; изме-

нение статуса курения в течение 8 недель до включения в исследование; неспособность понимать и выполнять требования протокола и исследования.

Диагноз ХОБЛ установлен на основании критериев [3]: отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), меньшее или равное 0,7.

Артериальная гипертензия диагностирована на основании критериев ESH/ESC (2013): по результатам суточного мониторинга АД среднесуточное АД  $\geq 135/85$  мм рт. ст. [18]. При определении степени АГ руководствовались значениями систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД): I степень – 140–159/90–99 мм рт. ст., II степень – 160–179/100–109 мм рт. ст. Степень сердечно-сосудистого риска АГ оценивалась по уровню АД, наличию факторов риска, поражения органов-мишеней.

Запись ЭКГ проводилась на 12-канальном электрокардиографе. При величине индекса Соколова – Лайона  $> 38$  мм выявлялась гипертрофия левого желудочка (ЛЖ).

Исследование СДЛА, изучение правых и левых отделов сердца проведено методом доплерэхокардиографии [19, 20] на ультразвуковом сканере Mindray DC-7 (КНР).

ЛСС рассчитывалось по формуле:

$$\text{ЛСС} = (80 \cdot (\text{СДЛА} - \text{ДЛКК}) / \text{СВ}),$$

где СДЛА – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.; ДЛКК – давление легочного капиллярного клина, мм рт. ст.; СВ – сердечный выброс, л/мин.

Для оценки системной гемодинамики выполнено суточное мониторирование АД с использованием портативных мониторов системы «АВРМ-02» (Венгрия). В зависимости от степени ночного снижения АД выде-

лены четыре типа суточных профилей АД (СПАД): *dippers* – суточный индекс (СИ) – 10–20 %, *non-dippers* (СИ < 10 %), *over-dippers* (СИ < 0 %) и *night-peakers* (СИ > 20 %) [21].

Для проведения статистической обработки материала использованы статистические пакеты Stat Soft Statistica 10.0 (2011) и SPSS Statistic версии 23. Весь материал обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической ( $M$ ), ее среднеквадратического отклонения ( $\pm \sigma$ ), медианы ( $Me$ ) и ошибки ( $\pm m$ ). Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами при нормальном распределении признака проводилось с помощью двустороннего критерия Стьюдента при различных уровнях значимости ( $p$ ). Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального, применяли  $T$ -критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. При сравнении более двух групп при нормальном распределении использован односторонний дисперсионный анализ с последующим множественным сравнением при помощи критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. При несоответствии данных нормальному распределению для сравнения более двух групп применяли метод Краскелла – Уоллиса с последующим множественным сравнением при помощи критерия Данна. При проведении корреляционного анализа применялся коэффициент линейной корреляции Пирсона  $R$ . Наличие высокой корреляционной взаимосвязи считалось при  $R = 0,87$ – $1,0$ . Для анализа взаимосвязи двух признаков и более применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции ( $r$ ) и его достоверность, приняты  $r$  выше

табличных при уровне значимости  $p < 0,05$ . Корреляционная связь считалась очень слабой при  $r < 0,19$ , слабой при  $r = 0,20$  –  $0,29$ , умеренной при  $r = 0,30$  –  $0,49$ , средней при  $r = 0,50$  –  $0,69$ , сильной при  $r > 0,7$  [22].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При стаже работы менее 10 лет наиболее выраженные изменения на ЭКГ отмечены у работников, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и производственный контакт с ТГ (отклонение электрической оси влево – в 64,7 % и метаболические изменения миокарда – в 73,7 %). У работников с ХОБЛ, экспонированных ТГ, метаболические изменения миокарда наблюдались в 55,0 %. В группе лиц с ХОБЛ и АГ, но без воздействия ТГ, чаще отмечено отклонение электрической оси влево и метаболические изменения миокарда (по 63,2 % соответственно). При экспозиции с ТГ более 10 лет также наиболее выраженные изменения на ЭКГ наблюдались у пациентов с коморбидной патологией (левограмма и метаболические изменения миокарда – в 79,2 % соответственно, гипертрофия левого предсердия (ЛП) и ЛЖ – в 45,8 и 41,7 %). В группах рабочих с ХОБЛ в сочетании с АГ, но без контакта с ТГ, и при наличии ХОБЛ с экспозицией преобладали метаболические нарушения (51,7 и 66,7 % случаев).

Величина СДЛА при стаже работы до 10 лет у пациентов сравниваемых групп была в пределах нормативных значений. Тем не менее среди рабочих, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ, экспонированных ТГ, оно составило 23,94 мм рт. ст. Значения ЛСС были также повышены в большей степени у работников с сочетанной патологией, контактирующих с ТГ, – до 172,31 дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p < 0,001$ ), тогда как у лиц, имеющих ХОБЛ и контакт с ТГ, они были ниже –

170,54 дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p < 0,001$ ), а у пациентов с коморбидными заболеваниями без контакта с ТГ – 165,31 дин/с/см<sup>-5</sup>. При стаже работы более 10 лет высокие значения СДЛА и ЛСС выявлены у работников, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и экспозицией ТГ – 28,96 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и 188,26 дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p < 0,001$ ), что соответствует легочной гипертензии I степени. В группе ХОБЛ, экспонированной ТГ, ЛСС составило 171,85 дин/с/см<sup>-5</sup> ( $p < 0,001$ ), а у работников с ХОБЛ и АГ, но без ТГ – 166,23 дин/с/см<sup>-5</sup>.

При ультразвуковом исследовании сердца у больных с коморбидной патологией в условиях воздействия ТГ свыше 10 лет выявлены изменения структуры и функции правых отделов сердца. Это касалось увеличения площади правого предсердия (ПП) –  $14,4 \pm 0,12$  см<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ), толщины перед-

ней стенки правого желудочка (ПЖ) –  $4,2 \pm 0,25$  мм, базального поперечного и продольного диаметров ( $2,6 \pm 0,04$  и  $4,4 \pm 0,05$  см соответственно), диаметра выносящего тракта ПЖ ( $2,1 \pm 0,03$  см), времени изоволюмического расслабления от момента закрытия аортального клапана до момента открытия митрального (IVRT) –  $74,3 \pm 1,94$  мс, индекса миокардиальной функции Tei ( $0,28 \pm 0,05$ ), конечной систолической и диастолической площади ПЖ ( $10,9 \pm 0,15$  и  $21,5 \pm 0,26$  см<sup>2</sup> соответственно) и систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) –  $22,1 \pm 1,04$  мм при нормальной фракции выброса (ФВ) ПЖ (табл. 1).

Изучение структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов у этих же пациентов свидетельствует о повышении массы миокарда ЛЖ –  $223,1 \pm 4,74$  г и индекса

Таблица 1

**Параметры гемодинамики малого круга кровообращения  
и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца  
у больных ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях воздействия ТГ свыше 10 лет**

| Показатель                                          | ХОБЛ + ТГ,<br><i>n</i> = 29 | ХОБЛ + АГ + ТГ,<br><i>n</i> = 24 | ХОБЛ + АГ – ТГ,<br><i>n</i> = 21 | <i>P</i>         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Площадь ПП, см <sup>2</sup>                         | $13,2 \pm 0,18$             | $14,4 \pm 0,12$                  | $14,1 \pm 0,09$                  | $< 0,0001_{1,2}$ |
| Толщина передней стенки ПЖ, мм                      | $4,1 \pm 0,57$              | $4,2 \pm 0,25$                   | $4,0 \pm 0,11$                   | $= 0,08$         |
| Базальный поперечный диаметр, см                    | $2,5 \pm 0,02$              | $2,6 \pm 0,04$                   | $2,3 \pm 0,01$                   | $= 0,1$          |
| Базальный продольный диаметр, см                    | $4,2 \pm 0,05$              | $4,4 \pm 0,05$                   | $4,2 \pm 0,03$                   | $= 0,1$          |
| Диаметр выносящего тракта ПЖ, см                    | $1,9 \pm 0,02$              | $2,1 \pm 0,03$                   | $1,8 \pm 0,02$                   | $< 0,0001_{1,2}$ |
| IVRT, мс                                            | $72,4 \pm 0,07$             | $74,3 \pm 1,94$                  | $71,3 \pm 0,15$                  | $< 0,0001_{1,2}$ |
| Индекс Tei                                          | $0,27 \pm 0,09$             | $0,28 \pm 0,05$                  | $0,21 \pm 0,04$                  | $< 0,0001_{1,2}$ |
| Конечная систолическая площадь ПЖ, см <sup>2</sup>  | $10,7 \pm 0,14$             | $10,9 \pm 0,15$                  | $10,3 \pm 0,15$                  | $= 0,4$          |
| Конечная диастолическая площадь ПЖ, см <sup>2</sup> | $21,2 \pm 0,17$             | $21,5 \pm 0,26$                  | $20,3 \pm 0,29$                  | $= 0,6$          |
| Фракционное изменение площади ПЖ                    | $0,41 \pm 0,02$             | $0,43 \pm 0,02$                  | $0,37 \pm 0,15$                  | $= 0,5$          |
| TAPSE, мм                                           | $21,9 \pm 2,17$             | $22,1 \pm 1,04$                  | $21,7 \pm 2,07$                  | $= 0,7$          |
| ФВ ПЖ, %                                            | $65,1 \pm 1,95$             | $66,1 \pm 2,78$                  | $64,5 \pm 2,24$                  | $= 0,2$          |

Примечание: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ с экспозицией ТГ и ХОБЛ в сочетании с АГ.

массы миокарда ЛЖ –  $150,1 \pm 3,07$  г/м<sup>2</sup>, что указывает на наличие его гипертрофии. Также выявлено увеличение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) –  $1,27 \pm 0,019$  см; толщины задней стенки ЛЖ –  $1,23 \pm 0,014$  см; конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) –  $130,5 \pm 0,17$  и  $58,7 \pm 0,32$  мл; скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е и А) –  $0,86 \pm 0,004$ ; IVRT –  $139,3 \pm 0,29$  мс и замедление кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), что является признаком диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации. В группе пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ, экспонированных ТГ, отмечено повышение толщины интима-медиа (ТИМ) к диаметру общей сонной артерии ( $0,15 \pm 0,004$  см) (табл. 2).

При стаже работы до 10 лет наиболее выраженные изменения СПАД отмечены у работников с ХОБЛ в сочетании с АГ, имеющих контакт с ТГ. Так, в дневные часы среднее САД и ДАД было повышенным до  $134,21 \pm 2,71$  и  $81,15 \pm 0,67$  мм рт. ст. соответственно, в ночные часы – до  $126,52 \pm 0,22$  и  $75,72 \pm 0,32$  мм рт. ст. Индексы времени (ИВ) САД и ДАД в дневное и ночное время повышались до  $23,36 \pm 0,14$  и  $14,81 \pm 0,32$  %;  $26,57 \pm 0,32$  и  $30,61 \pm 0,21$  % соответственно. Показатели вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы у этих же работников также оказались достоверно повышенными ( $14,14 \pm 0,22$  и  $29,83 \pm 0,39$  %;  $13,71 \pm 0,25$  и  $17,48 \pm 0,29$  %,  $p < 0,05$ ). У этих же работников выявлены большая степень повышения утреннего подъема САД и ДАД ( $36,43 \pm 0,39$  и  $32,44 \pm 0,22$  мм рт. ст.), а также более высокая скорость их утреннего подъема ( $35,47 \pm 0,29$  и  $29,30 \pm 0,20$  мм рт. ст./ч соответственно). Кроме того, у них на-

блюдались более высокая частота повышенной вариабельности ДАД – 63,2 % и, в меньшей степени, САД – 36,8 %, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД – 47,1 и 52,6 % (табл. 3).

При стаже работы до 10 лет среди рабочих, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ, экспонированных ТГ, превалировал тип СПАД non-dippers – 54,5 %. Частота варианта night-pickers составила 27,3 %, а dippers – всего 18,2 % случаев. Среди лиц с коморбидной патологией, но без экспозиции ТГ, частота вариантов non-dippers была 39,4 %; night-pickers – 21,4 %; over-dippers – 7,1 %, а dippers – 32,1 %. В группе работников с ХОБЛ, контактирующих с ТГ, превалировал вариант dippers – 93,8 %, а non-dippers составил всего 6,2 %.

При стаже работы свыше 10 лет наиболее выраженные изменения СПАД отмечены у работников с ХОБЛ в сочетании с АГ, имеющих контакт с ТГ. Так, в дневные часы среднее САД и ДАД было повышенным до  $137,42 \pm 0,22$  и  $79,31 \pm 0,32$  мм рт. ст., в ночные часы – до  $124,83 \pm 0,89$  и  $74,61 \pm 0,68$  мм рт. ст. соответственно. Индексы времени (ИВ) САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время также были повышены ( $22,97 \pm 0,80$  и  $14,75 \pm 0,42$  %;  $25,91 \pm 0,60$  и  $31,72 \pm 0,42$  %). В дневное время в большей степени были увеличены значения вариабельности ДАД, чем САД ( $26,31 \pm 0,39$  против  $12,01 \pm 0,23$  %). Аналогичные тенденции отмечены и по показателям вариабельности САД и ДАД в ночное время ( $14,17 \pm 0,31$  и  $18,39 \pm 0,33$  %). Среди пациентов с коморбидной патологией, экспонированных ТГ, выявлены большая степень повышения утреннего подъема ДАД и САД, а также более высокая их скорость ( $26,62 \pm 0,91$  и  $21,13 \pm 0,56$  мм рт. ст./ч). В этой же группе в большей степени по сравнению с другими наблюдались повышенная



Таблица 2

**Структура и функция ЛЖ и крупных сосудов по данным  
доплерэхокардиографии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ  
в условиях воздействия ТГ свыше 10 лет**

| Показатели                                 | ХОБЛ + ТГ,<br><i>n</i> = 29 | ХОБЛ+АГ+ТГ,<br><i>n</i> = 24 | ХОБЛ + АГ – ТГ,<br><i>n</i> = 21 | <i>p</i>              |
|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Масса миокарда ЛЖ, г                       | 218,3 ± 2,75                | 223,1 ± 4,74                 | 215,7 ± 4,23                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 142,7 ± 1,23                | 150,1 ± 3,07                 | 138,4 ± 1,61                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| ТМЖП, см                                   | 1,24 ± 0,017                | 1,27 ± 0,019                 | 1,19 ± 0,012                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| ТЗСЛЖ, см                                  | 1,16 ± 0,027                | 1,23 ± 0,014                 | 1,14 ± 0,012                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| КДО, мл                                    | 130,3 ± 0,18                | 130,5 ± 0,17                 | 130,1 ± 0,15                     | = 0,116               |
| КСО, мл                                    | 58,6 ± 0,21                 | 58,7 ± 0,32                  | 58,4 ± 0,29                      | = 0,049               |
| КДР, см                                    | 5,3 ± 0,04                  | 5,3 ± 0,07                   | 5,3 ± 0,02                       | = 0,107               |
| КСР, см                                    | 3,5 ± 0,05                  | 3,5 ± 0,06                   | 3,5 ± 0,04                       | = 0,274               |
| УО, мл                                     | 83,7 ± 0,44                 | 83,7 ± 0,57                  | 83,7 ± 0,34                      | = 0,163               |
| ФВ, %                                      | 62,4 ± 0,17                 | 62,7 ± 0,17                  | 61,8 ± 0,19                      | = 0,851               |
| ФУ, %                                      | 31,7 ± 0,11                 | 31,7 ± 0,07                  | 31,7 ± 0,12                      | = 0,759               |
| Пик Е ЛЖ, м/с                              | 0,88 ± 0,03                 | 0,89 ± 0,01                  | 0,87 ± 0,1                       | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| А ЛЖ, м/с                                  | 1,02 ± 0,004                | 1,03 ± 0,003                 | 1,02 ± 0,001                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| Е/А ЛЖ                                     | 0,85 ± 0,003                | 0,86 ± 0,004                 | 0,85 ± 0,004                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| DT, мс                                     | 220,1 ± 0,27                | 220,3 ± 0,71                 | 218,7 ± 0,32                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| IVRTЛЖ, мс                                 | 138,7 ± 0,41                | 139,3 ± 0,29                 | 136,1 ± 0,67                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |
| ТИМ/Д общей сонной артерии, см             | 0,14 ± 0,002                | 0,15 ± 0,004                 | 0,13 ± 0,001                     | < 0,0001 <sup>1</sup> |

Примечание: 1 – различия достоверны между всеми группами; 2 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ с экспозицией ТГ и ХОБЛ в сочетании с АГ без экспозиции ТГ.

Таблица 3

**Суточный профиль АД работников, имеющих АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ,  
экспонированных ТГ, при стаже работы до 10 лет**

| Показатель              | ХОБЛ + ТГ,<br><i>n</i> = 20) | ХОБЛ + АГ + ТГ,<br><i>n</i> = 19 | ХОБЛ + АГ – ТГ,<br><i>n</i> = 19 |
|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Дневные часы</i>     |                              |                                  |                                  |
| Среднее САД, мм рт. ст. | 126,32 ± 2,87                | 134,21 ± 2,71*                   | 127,94 ± 2,84                    |
| Среднее ДАД, мм рт. ст. | 80,62 ± 0,92                 | 81,15 ± 0,67*                    | 80,14 ± 0,50                     |
| Индекс времени САД, %   | 19,83 ± 0,03                 | 23,36 ± 0,14*                    | 20,22 ± 0,20                     |
| Индекс времени ДАД, %   | 12,60 ± 0,22                 | 14,81 ± 0,32*                    | 12,11 ± 0,31                     |
| Вариабельность САД, %   | 11,01 ± 0,23                 | 14,14 ± 0,22*                    | 12,13 ± 0,23                     |
| Вариабельность ДАД, %   | 15,74 ± 0,32                 | 29,83 ± 0,39                     | 16,43 ± 0,23                     |
| <i>Ночные часы</i>      |                              |                                  |                                  |
| Среднее САД, мм рт. ст. | 118,86 ± 0,78                | 126,52 ± 0,22*                   | 115,91 ± 0,78                    |
| Среднее ДАД, мм рт. ст. | 68,81 ± 0,49                 | 75,72 ± 0,32*                    | 71,33 ± 0,03                     |
| Индекс времени          | 21,52 ± 0,22                 | 26,57 ± 0,32*                    | 22,11 ± 0,23                     |
| САД, %                  |                              |                                  |                                  |
| Индекс времени ДАД, %   | 25,72 ± 0,32                 | 30,61 ± 0,21*                    | 26,90 ± 0,12                     |
| Вариабельность САД, %   | 12,42 ± 0,22                 | 13,71 ± 0,25*                    | 12,72 ± 0,24                     |
| Вариабельность ДАД, %   | 10,92 ± 0,32                 | 17,48 ± 0,29*                    | 14,07 ± 0,13                     |

Окончание табл. 3

| Показатель                                             | ХОБЛ + ТГ,<br><i>n</i> = 20 | ХОБЛ + АГ + ТГ,<br><i>n</i> = 19 | ХОБЛ + АГ – ТГ,<br><i>n</i> = 19 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Утренний подъем АД</i>                              |                             |                                  |                                  |
| Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.             | 29,53 ± 0,31                | 36,43 ± 0,39*                    | 30,82 ± 0,21                     |
| Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.             | 26,56 ± 0,25                | 32,44 ± 0,22*                    | 29,42 ± 0,32                     |
| Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч           | 30,82 ± 0,31                | 35,47 ± 0,29*                    | 31,82 ± 0,22                     |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч           | 21,16 ± 0,19                | 29,30 ± 0,20*                    | 25,14 ± 0,22                     |
| Повышенная вариабельность САД, абс. (%)                | 11 (55,0)                   | 7 (36,8)                         | 5 (26,3)                         |
| Повышенная вариабельность ДАД, абс. (%)                | 8 (40,0)                    | 12 (63,2)                        | 6 (31,6)                         |
| Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч, абс. (%) | 7 (35,0)                    | 8 (42,1)                         | 7 (36,8)                         |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч, абс. (%) | 12 (60,0)                   | 10 (52,6)                        | 7 (36,8)                         |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей группы ХОБЛ в сочетании с АГ без экспозиции ТГ.

Таблица 4

**Суточный профиль АД среди работников, имеющих АГ и ХОБЛ  
в сочетании с АГ, экспонированных ТГ, при стаже работы свыше 10 лет**

| Показатели                                   | ХОБЛ + ТГ,<br><i>n</i> = 29 | ХОБЛ + АГ + ТГ,<br><i>n</i> = 24 | ХОБЛ + АГ – ТГ,<br><i>n</i> = 21 |
|----------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Дневные часы</i>                          |                             |                                  |                                  |
| Среднее САД, мм рт. ст.                      | 124,32 ± 0,84               | 137,42 ± 0,22*                   | 128,05 ± 0,84                    |
| Среднее ДАД, мм рт. ст.                      | 78,65 ± 0,56                | 79,31 ± 0,32                     | 79,19 ± 0,73                     |
| Индекс времени САД, %                        | 18,37 ± 0,22                | 22,97 ± 0,80*                    | 21,04 ± 0,51                     |
| Индекс времени ДАД, %                        | 13,15 ± 0,32                | 14,75 ± 0,42*                    | 12,11 ± 0,61                     |
| Вариабельность САД, %                        | 11,49 ± 0,23                | 12,01 ± 0,23                     | 11,34 ± 0,52                     |
| Вариабельность ДАД, %                        | 14,84 ± 0,32                | 26,31 ± 0,39                     | 17,15 ± 0,23                     |
| <i>Ночные часы</i>                           |                             |                                  |                                  |
| Среднее САД, мм рт. ст.                      | 117,24 ± 0,87               | 124,83 ± 0,89*                   | 113,57 ± 0,89                    |
| Среднее ДАД, мм рт. ст.                      | 68,35 ± 0,64                | 74,61 ± 0,68*                    | 70,43 ± 0,92                     |
| Индекс времени САД, %                        | 20,47 ± 0,03                | 25,91 ± 0,60*                    | 23,01 ± 0,80                     |
| Индекс времени ДАД, %                        | 24,29 ± 0,22                | 31,72 ± 0,42*                    | 25,78 ± 0,53                     |
| Вариабельность САД, %                        | 12,31 ± 0,22                | 14,17 ± 0,31*                    | 12,07 ± 0,51                     |
| Вариабельность ДАД, %                        | 11,05 ± 0,32                | 16,39 ± 0,33*                    | 12,45 ± 0,31                     |
| <i>Утренняя динамика АД</i>                  |                             |                                  |                                  |
| Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.   | 29,53 ± 0,31                | 31,13 ± 0,56*                    | 39,52 ± 0,63                     |
| Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.   | 25,61 ± 0,93                | 33,44 ± 0,42*                    | 29,61 ± 0,51                     |
| Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч | 30,82 ± 0,31                | 21,13 ± 0,56*                    | 39,81 ± 0,82                     |
| Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч | 25,30 ± 0,32                | 26,62 ± 0,91*                    | 26,41 ± 0,41                     |
| Повышенная вариабельность САД, абс. (%)      | 6 (20,6)                    | 10 (41,7)                        | 10 (47,6)                        |
| Повышенная вариабельность ДАД, абс. (%)      | 9 (31,1)                    | 14 (58,3)                        | 6 (28,6)                         |
| Скорость утреннего подъема САД, абс. (%)     | 6 (20,6)                    | 10 (41,7)                        | 9 (42,9)                         |
| Скорость утреннего подъема ДАД, абс. (%)     | 8 (27,7)                    | 15 (62,5)                        | 7 (33,3)                         |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей групп 1 и 3.

вариабельность ДАД – 58,3 % и реже САД – 41,7 %; а также скорость утреннего подъема ДАД – 62,5 % и САД – 41,7 % (табл. 4).

Среди пациентов, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и контакт с ТГ свыше 10 лет, превалировал вариант СПАД non-dippers – 55,1 %, реже night-pickers – 28,6 % и в единичных случаях over-dippers, а вариант dippers выявлен всего в 12,2 %. В группе работников с ХОБЛ в сочетании с АГ, но без экспозиции ТГ, также преобладал вариант non-dippers – 46,2 %; реже был night-pickers – 19,2 %; а вариант dippers – в 30,8 % случаев. В группах лиц с ХОБЛ и экспозицией ТГ превалировал вариант dippers – 95,1 %, а варианты non-dippers и night-pickers выявлены в 3,7 и 1,2 % соответственно.

### Выводы

1. Наиболее выраженные изменения ЭКГ выявлены у работников, имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и производственный контакт с ТГ, включающие отклонение электрической оси влево, метаболические изменения миокарда, а также гипертрофию ЛП и ЛЖ (при стаже работы более 10 лет).

2. С увеличением длительности производственной экспозиции ТГ у работников с коморбидной патологией показатели СДЛА и ЛСС возрастали в 1,21 и 1,10 раза.

3. У рабочих, имеющих ХОБЛ и АГ, в условиях воздействия ТГ свыше 10 лет наблюдались изменения структуры и функции правых и левых отделов сердца, а также по показателю ТИМ/Д общей сонной артерии – ремоделирование крупных сосудов.

4. Наиболее выраженные изменения СПАД отмечены у работников с коморбидной патологией, контактирующих с ТГ. С увеличением длительности экспозиции с

ТГ возрастали все показатели СПАД, а также частота вариантов non-dippers и night-pickers.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Верткин А.Л., Ховасова Н.О.* Коморбидность – новая патология. Технологии её профилактики и лечения. Архив внутренней медицины 2013; 4: 12.

2. *Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Ермакова М.А.* Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинко-функциональные и молекулярно-генетические особенности. Вестник современной клинической медицины 2016; 9 (4): 56–65.

3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Updated 2016; 80.

4. *Malysb E.Y., Drobysubeva E.S., Chernov A.V.* Chronic obstructive pulmonary disease and damage the cardiovascular system. Molodoy uchenyj 2014; 5 (64): 145–148.

5. *Трофименко И.Н., Черняк Б.А., Букина Л.А.* Влияние коморбидной патологии на течение ХОБЛ. Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М. 2015; 356.

6. *Клестер К.В., Клестер Е.Б., Бессонова А.С.* Коморбидность и оценка риска летальности при ХОБЛ: прогностический анализ. Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М. 2015; 220.

7. *Кочетова Е.В.* Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска и индекса коморбидности у больных ХОБЛ. Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М. 2015; 215–216.

8. Labousse L., Loth D.W., Joos G.F., Hofman A., Leufkens H.G., Brusselle G.G., Stricker B.H. Pulm Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: The Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 212–217.
9. Caillaud D., Lemoigne F., Carré P., Escamilla R., Chanez P., Burgel P.-R., Court-Fortune I., Jebrak G., Pinet C., Perez T., Brinchault G., Paillasseur J.-L., Roche N. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health* 2012; 12: 302.
10. Васильева О.С., Гусаков А.А., Гущина Е.Е., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей. *Пульмонология* 2013; 3: 49–55.
11. Kraïm-Leleu M., Lesage F.X., Drame M., Lebargy F., Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case–Control Study. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0158719.
12. Мазитова Н.Н. Профессиональные факторы риска хронической обструктивной болезни легких: результаты когортного исследования. *Казанский медицинский журнал* 2011; 4: 537–541.
13. 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; 2: 22–26.
14. Шпагина Л.А., Котова О.С., Кармановская С.А., Кузнецова Г.В. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформировавшаяся в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры. *Медицина труда и промышленная экология* 2015; 9: 159.
15. Р 2.2.2006-05. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М. 2005.
16. ГН 2.2.5.1313-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27 апреля 2003 г. М. 2003.
17. GOLD-2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, available at: <http://goldcopd.org/gold-2017>
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
19. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D., Bellamy M., Chambers J.B., Masani N.D., Niboyannopoulos P., Simon R., Gibbs J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012; 21 (125): 239–248.
20. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. *Практическая пульмонология* 2015; 2: 48–56.
21. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., Епифанова О.Н., Рунихина Н.К., Дмитриев В.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. Методические вопросы. *Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ*. М. 2004; 36.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера 2002; 312.

## REFERENCES

1. Vertkin A. L., Kovacova N.O. Comorbidity is the new pathology. Technologies of its prevention and treatment. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2013; 4: 12 (in Russian).
2. Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Ermakova M.A. Chronic obstructive pulmonary disease in combination with essential arterial hypertension: clinical and functional and molecular genetic features. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2016; 9 (4): 56–65 (in Russian).
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Updated 2016; 80.
4. Mahysb E.Y., Drobysheva E.S., Chernov A.V. Chronic obstructive pulmonary disease and damage the cardiovascular system. *Molodoy uchenyy* 2014; 5 (64): 145–148.
5. Trofimenko I.N., Chernyak B.A., Bukina L.A. Influence of comorbid pathology on the course of COPD. Tezisy XXV Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija, Moscow 2015; 356 (in Russian).
6. Klester K.V., Klester E.B., Bessonova A.S. Comorbidity and mortality risk assessment in COPD: a prognostic analysis. Tezisy XXV Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija, Moscow 2015; 220 (in Russian).
7. Kochetova E.V. Assessment of total cardiovascular risk and comorbidity index in patients with COPD. Tezisy XXV Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija, Moscow 2015; 215–216 (in Russian).
8. Labousse L., Loth D.W., Joos G.F., Hofman A., Leufkens H.G., Brusselle G.G., Stricker B.H. Pulm Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: The Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 212–217.
9. Caillaud D., Lemoigne F., Carré P., Escamilla R., Chanez P., Burgel P.-R., Court-Fortune I., Jebrak G., Pinet C., Perez T., Brinchault G., Paillasseur J.-L., Roche N. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health* 2012; 12: 302.
10. Vasilyeva O.S., Gusakov A.A., Gushchina E.E., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease from exposure to industrial aerosols. *Pul'monologija* 2013; 3: 49–55 (in Russian).
11. Kraïm-Leleu M., Lesage F.X., Drame M., Lebargy F., Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case–Control Study. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0158719.
12. Mazitova N.N. Occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: results of a cohort study. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2011; 4: 537–541 (in Russian).
13. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2015; 2: 22–26 (in Russian).
14. Shpagina L.A., Kotova O.S., Karmenovskaya S.A., Kuznetsova G.V. Chronic obstructive pulmonary disease formed under the action of toxic aerosol: biomarkers. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2015; 9: 159 (in Russian).
15. R 2.2.2006-05. Occupational health. Guidelines for the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Moscow 2005 (in Russian).
16. GN 2.2.5.1313-03. Maximum permissible concentrations (MPC) of harmful substances in the air of the working area. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on April 27, 2003. Moscow 2003 (in Russian).
17. GOLD-2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, available at: <http://goldcopd.org/gold-2017>

18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
19. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D., Bellamy M., Chambers J.B., Masani N.D., Niboyannopoulos P., Simon R., Gibbs J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012; 21 (125): 239–248.
20. Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K. Echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Prakticheskaja pul'monologija* 2015; 2: 48–56 (in Russian)
21. Rogoza A.N., Nikolsky V.P., Oshchepkova E.V., Epifanova O.N., Runikhina N.K., Dmitriev V.V. Daily monitoring of arterial pressure in hypertension. Methodological issues. Rossijskij kardiologicheskij nauchno-proizvodstvennyj kompleks MZ RF. Moscow 2004; 36 (in Russian).
22. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: MediaSfera 2002; 312 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 16.11.2020

УДК 616.314

DOI: 10.17816/pmj38129-37

## ПОКАЗАТЕЛИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОК

**Ф.Р. Сафаралиев***Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан*

## INDICATORS OF DENTAL STATUS IN PROFESSIONAL SPORTSWOMEN

**F.R. Safaraliyev***Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

**Цель.** Изучить показатели стоматологического статуса профессиональных спортсменок.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были 200 профессиональных спортсменок – представителей различных видов спорта и 200 практически здоровых лиц женского пола, не занимающихся спортом. Спортивный стаж обследуемых составил в среднем 13–15 лет. Распространенность заболеваний пародонта среди спортсменок определялась с использованием индекса CPITN. Распространенность и интенсивность кариеса определялась по индексу КПУ. Гигиеническое состояние полости рта выявляли с помощью индекса эффективности гигиены полости рта (РНР). В основной группе на протяжении двух недель больным назначали аппликации препарата на основе прополиса и растительного масла; в группе сравнения исследуемым в течение того же срока применяли традиционный антисептик – хлоргексидина биглюконат.

**Результаты.** В группе контроля распространенность хронического генерализованного гингивита оказалась в среднем в два раза меньше, чем в основной группе, в которой величина этого показателя варьировалась в пределах 50 %. Среди всех заболеваний полости рта, зафиксированных у спортсменок, в целом наиболее существенные и значимые различия отмечались в отношении распространенности кариеса зубов и его осложнений, которые у обследованных встречались чаще, чем в контрольной группе:  $95,0 \pm 1,54$  против  $89,5 \pm 2,17$  % соответственно ( $p < 0,001$ ). Нуждаемость в лечении воспалительных заболеваний пародонта средней и тяжелой степени в основной группе оказалась примерно в 1,5 раза выше, чем в контрольной ( $77,0 \pm 2,98$  против  $42,5 \pm 3,50$  %,  $p < 0,001$ ), а по гингивиту почти в 2 раза выше ( $61,5 \pm 3,44$  против  $39,0 \pm 3,45$  %,  $p < 0,001$ ). Результаты исследования показали, что среди заболеваний полости рта у спортсменок наиболее существенные и значимые различия отмечались в отношении распространенности кариеса зубов и его осложнений. Интенсивность поражения тканей

---

© Сафаралиев Ф.Р., 2021

тел. +9 945 189 281 44

e-mail: dr.fa77@mail.ru

[Сафаралиев Ф.Р. – доктор философии по медицине, доцент кафедры ортопедической стоматологии].

© Safaraliyev F.R., 2021

tel. +9 945 189 281 44

e-mail: dr.fa77@mail.ru

[Safaraliyev F.R. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Orhopedic Dentistry].

пародонта за весь период спортивной карьеры у спортсменок старшей возрастной группы соответствовала пародонтиту средней и тяжелой степени. Выявленный среди спортсменок высокий процент заболеваемости основными стоматологическими заболеваниями свидетельствует об их высокой потребности в пародонтологической помощи.

**Выводы.** Регулярное использование в профилактических целях биологически нейтрального препарата на основе прополиса приводит к сравнительно более выраженному улучшению лабораторных и клинических показателей состояния полости рта.

**Ключевые слова.** Спортсменки, стоматологический статус, нуждаемость в лечении, прополис, хлоргексидина биглюконат

**Objective.** To study the indicators of the dental status in professional athletes.

**Materials and methods.** The object of the study was 200 professional female athletes representing various kinds of sport and 200 practically healthy female individuals who are not involved in sports. The total sports experience of the subjects was on average 13–15 years. The prevalence of periodontal diseases among female athletes was determined using the CPITN index. The prevalence and intensity of caries was determined by the CPI index. The hygienic state of the oral cavity was determined using the oral hygiene efficiency index (PHP). In the main group, patients were administered applications of a drug based on propolis and vegetable oil for two weeks; in the comparison group, the traditional antiseptic, chlorhexidine bigluconate, was used for the same period.

**Results.** In the control group, the prevalence of chronic generalized gingivitis was on average two times less than in the main group, in which the value of this indicator varied within 50 %. Among all the studied diseases of the oral cavity in athletes in general, the most essential and significant differences were observed in relation to the prevalence of dental caries and its complications, which were more common in the group of athletes than in the control group –  $95.0 \pm 1.54$  %, versus  $89.5 \pm 2.17$  %, respectively ( $p < 0.001$ ). The need for treatment of moderate and severe inflammatory periodontal diseases in the main group was approximately 1.5 times higher than in the control group ( $77.0 \pm 2.98$  vs.  $42.5 \pm 3.50$  %,  $p < 0.001$ ), and for gingivitis almost 2 times higher than in the control group ( $61.5 \pm 3.44$  vs.  $39.0 \pm 3.45$  %,  $p < 0.001$ ). The results of the study showed that among the oral diseases in sportswomen, the most essential and significant differences were observed in the prevalence of dental caries and its complications. The intensity of periodontal tissue damage over the entire period of sports career in athletes of the older age group corresponded to moderate and severe periodontitis. The high percentage of cases of major dental diseases detected among female athletes indicates their high need for periodontal care.

**Conclusions.** Regular use of a biologically neutral propolis-based preparation for preventive purposes leads to a relatively more pronounced improvement in laboratory and clinical indicators of the oral cavity status.

**Keywords.** Female athletes, dental status, need for treatment, propolis, chlorhexidine bigluconate.

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенный интерес ученых в области спортивной медицины к исследованиям по изучению распространенности и частоты заболеваний органов и систем организма, индуцированных интенсивными и длительными физическими нагрузками, обусловлен не только современным развитием профес-

сионального спорта, но и стремлением к изучению и оценке резервных и адаптационных возможностей организма [1–3].

В современной спортивной медицине большое внимание уделяют проблемам женского спорта, влиянию возрастающей физической нагрузки на женский организм, вопросу комплексного подхода к решению проблемы повышения адаптационных воз-



возможностей организма спортсменок в процессе интенсивных физических нагрузок [4–6]. Особенно высока частота заболеваемости среди женщин в тяжелой атлетике, единоборствах, имеющих специфику тренировочной деятельности. Актуальность исследования данного рода нарушений определяется необходимостью разработки действенных эффективных мер по диспансеризации и профилактике выявляемой патологии у женщин, активно занимающихся спортом, особенно такими видами, как тяжелая атлетика и единоборства, с целью профилактики у них серьезных осложнений. Использование комплексного подхода к изучению состояния организма спортсменок позволило получить новые знания о показателях их физического развития, конституциональных особенностях, что может способствовать сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения, повышению спортивных результатов [7–9]. С этой точки зрения и согласно данным научных исследований в спортивной медицине особую значимость представляют заболевания полости рта, в частности, наличие воспалительных заболеваний пародонта, кариеса и его осложнений, очагов хронической одонтогенной инфекции, чреватой серьезными осложнениями, которые в значительной мере могут лимитировать работоспособность спортсменок [10–12]. В подготовке высококвалифицированных спортсменов, занятых в спорте высших достижений, используются все новейшие достижения научно-технического процесса, применяются все возможности и пределы тренировочных и соревновательных нагрузок, а сами атлеты в процессе диспансерного учета проходят тщательный мониторинг и по результатам

проведенных обследований многоэтапный отбор для той или иной спортивной дисциплины [1, 11, 12].

*Цель исследования* – изучить показатели стоматологического статуса профессиональных спортсменок.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования были 200 профессиональных спортсменок – представительниц различных видов спорта и 200 практически здоровых лиц женского пола, не занимающихся спортом. Спортивный стаж обследуемых составлял в среднем 13–15 лет. Распространенность заболеваний пародонта среди спортсменок определялась с использованием индекса CPITN – рекомендуемый ВОЗ индекс нуждаемости в лечении пародонта (ВОЗ, 1980). Распространенность и интенсивность кариеса определялась по индексу КПУ, который характеризуется суммой кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов. Гигиеническое состояние полости рта определяли с помощью индекса эффективности гигиены полости рта (РНР). Комплекс лечебно-профилактических мероприятий включал в себя: обучение индивидуальной гигиене полости рта, профессиональной гигиене полости рта, подбор эффективных лечебно-профилактических средств. В основной группе на протяжении двух недель больным назначали аппликации препарата на основе прополиса и растительного масла; в группе сравнения исследуемым в течение того же срока применяли традиционный антисептик – хлоргексидина биглюконат. Материалом для проведения лабораторных исследований служила смешанная слюна.

Таблица 1

**Показатели стоматологического статуса у профессиональных спортсменок, %**

| Показатель                                                                 | Контингент обследованных |                 |                                        |                       |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------|
|                                                                            | 1-я группа,<br>$n = 200$ |                 | 2-я группа (спортсменки),<br>$n = 200$ |                       |
|                                                                            | абс.                     | %               | абс.                                   | %                     |
| Распространенность кариеса                                                 | 179                      | $89,5 \pm 2,17$ | 190                                    | $95,0 \pm 1,54^*$     |
| Нуждаемость в лечении заболеваний зубов                                    | 103                      | $51,5 \pm 3,53$ | 137                                    | $68,5 \pm 3,28^{***}$ |
| Распространенность заболеваний слизистой оболочки полости рта, языка и губ | 10                       | $5,0 \pm 1,54$  | 15                                     | $7,5 \pm 1,86$        |
| Распространенность гингивита                                               | 78                       | $39,0 \pm 3,45$ | 123                                    | $61,5 \pm 3,44^{***}$ |
| Нуждаемость в удалении отложений зубного камня                             | 47                       | $23,5 \pm 3,00$ | 105                                    | $52,5 \pm 3,53^{***}$ |
| Нуждаемость в лечении пародонтита                                          | 85                       | $42,5 \pm 3,50$ | 154                                    | $77,0 \pm 2,98^{***}$ |
| Нуждаемость в протезировании зубов                                         | 58                       | $29,0 \pm 3,21$ | 85                                     | $42,5 \pm 3,50^{**}$  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  статистическая достоверность различия относительно 1-й группы.

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики. Для характеристики группы однородных единиц были определены их средние арифметические величины ( $M$ ), ее стандартная ошибка ( $m$ ) и диапазон изменений ( $min-max$ ). Для статистической обработки данных применен непараметрический критерий  $U$  (Уилкоксона – Манна – Уитни) и параметрический  $t$ -критерий Стьюдента как метод оценки различий показателей. Статистическое различие между группами считалось достоверным при значении  $p < 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием современного программного обеспечения – редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica 7.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучена стоматологическая заболеваемость профессиональных спортсменок, проведен анализ частоты различных нозологи-

ческих форм у представительниц различных видов спорта. По заболеваниям пародонта получены достоверные различия по сравнению с контролем практически в обеих исследуемых группах (табл. 1).

В группе контроля распространенность хронического генерализованного гингивита оказалась в среднем в два раза меньше, чем в основной группе, в которой величина этого показателя варьировалась в пределах 50 %.

Среди всех изученных заболеваний полости рта, выявленных у спортсменок, в целом наиболее существенные и значимые различия отмечались в отношении распространенности кариеса зубов и его осложнений, которые в этой группе встречались чаще, чем в контрольной:  $95,0 \pm 1,54$  % против  $89,5 \pm 2,17$  % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Нуждаемость в лечении воспалительных заболеваний пародонта средней и тяжелой степени в основной группе оказалась примерно в 1,5 раза выше, чем в контрольной ( $77,0 \pm 2,98$  против  $42,5 \pm 3,50$  %,  $p < 0,001$ ), а по гингивиту почти в 2 раза выше ( $61,5 \pm 3,44$  против  $39,0 \pm 3,45$  %,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

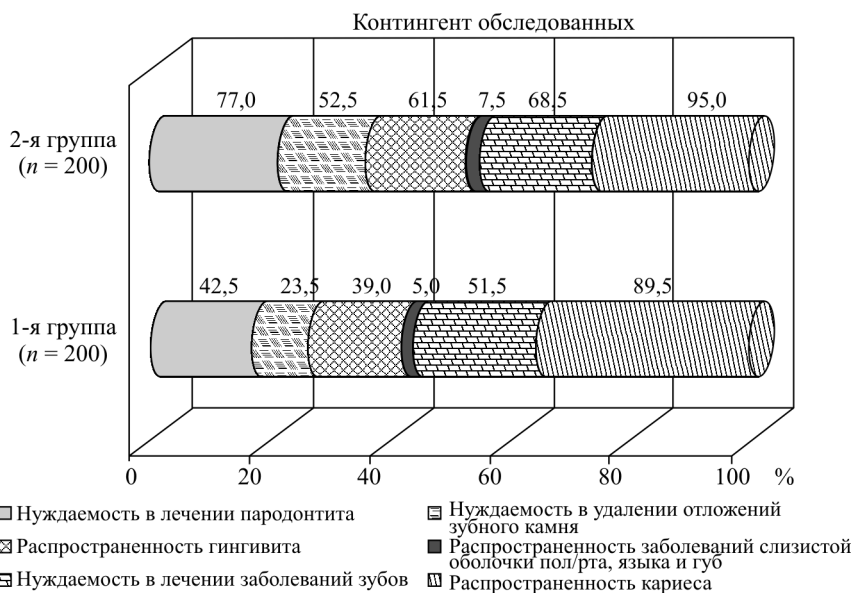


Рис. 1. Показатели стоматологического статуса у профессиональных спортсменок

Наиболее тесная связь некоторых составляющих стоматологического статуса и снижения иммунологической реактивности организма на фоне интенсивных физических нагрузок была установлена в отношении распространенности гингивита и нуждаемости в пародонтологической помощи – 61,5 % против 39,0 % в контрольной группе лиц, не занимающихся профессиональным спортом ( $p < 0,001$ ).

Заболевания полости рта встречались намного чаще в группе профессиональных спортсменок по сравнению с контрольной группой. Таким образом, анализ стоматологической заболеваемости показал, что частота заболеваний твердых и мягких тканей зубов и уровень потребности обследуемых в определенной стоматологической помощи были наиболее высокими у профессиональных спортсменок. Интенсивность поражения тканей пародонта за весь период спортивной карьеры у спортсменок старшей возрастной группы соответствовала пародонтиту средней и тяжелой степени тяжести, что характеризовалось достоверным уменьшением количества

здоровых секстантов и увеличением числа секстантов с кровоточивостью, зубным камнем и пародонтальными карманами: 9,33 % – количество здоровых секстантов в возрастной группе 26–30 лет против 15,38 % – в младшей возрастной группе спортсменок (18–25 лет). Таким образом, наибольшему числу обследованных спортсменок соответствовал наибольший процент распространенности и интенсивности кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта, основной причиной которых, конечно же, являются интенсивные физические нагрузки, и именно у этих женщин отмечается повышение частоты заболеваемости слизистой оболочки полости рта.

Среднее значение индекса CPITN (определяется по кровоточивости десен, распространенности зубного камня и выраженности пародонтальных карманов) по частоте встречаемости здорового пародонта у профессиональных спортсменок составляло в среднем 15 %, но с возрастом наблюдалась определенная динамика в снижении показателей – 5 % в наиболее старшей возрастной группе. Выяв-

лено, что чем больше спортивный стаж и выше квалификация спортсменок, тем больше процент стоматологической заболеваемости. Статистический анализ полученных результатов показал, что состояние полости рта у лиц, не занимающихся спортом, лучше, чем у профессиональных спортсменок, при этом с увеличением спортивного стажа повышается и уровень заболеваемости основными стоматологическими заболеваниями. Выявленный факт свидетельствует, что большое количество спортсменок нуждается в различных видах пародонтологической помощи (табл. 2).

Так, потребность в гигиеническом обучении была необходима 21,54 % начинающих спортсменок, а число лиц, нуждающихся в комплексном лечении, в этой же возрастной группе составила в среднем 9,33 %.

Результаты исследования также показали, что у спортсменок на фоне развития так называемого «синдрома перетренированности» происходит выраженное снижение pH слюны в кислую сторону, что, вероятно, обусловлено усилением воспалительных процессов в тканях пародонта (рис. 2).

Таблица 2

**Количество исследуемых спортсменок, нуждающихся  
в пародонтологической помощи, %**

| Возрастные группы, лет | Количество обследованных, абс. | Потребность в гигиенич. обучении | Число нужд. в пародонт. помощи | В том числе            |                     |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|
|                        |                                |                                  |                                | удаление зубного камня | комплексное лечение |
| 18–21                  | 65                             | $21,54 \pm 5,10$                 | $63,08 \pm 5,99$               | $63,08 \pm 5,99$       | –                   |
| 22–25                  | 75                             | $12,00 \pm 3,75$                 | $78,67 \pm 4,73$               | $69,33 \pm 5,32$       | $9,33 \pm 3,36$     |
| 26–29                  | 60                             | $6,67 \pm 3,22$                  | $88,33 \pm 4,14$               | $76,67 \pm 5,46$       | $11,67 \pm 4,14$    |
| Всего                  | 200                            | $13,50 \pm 2,42$                 | $76,50 \pm 3,00$               | $69,50 \pm 3,26$       | $7,00 \pm 1,80$     |

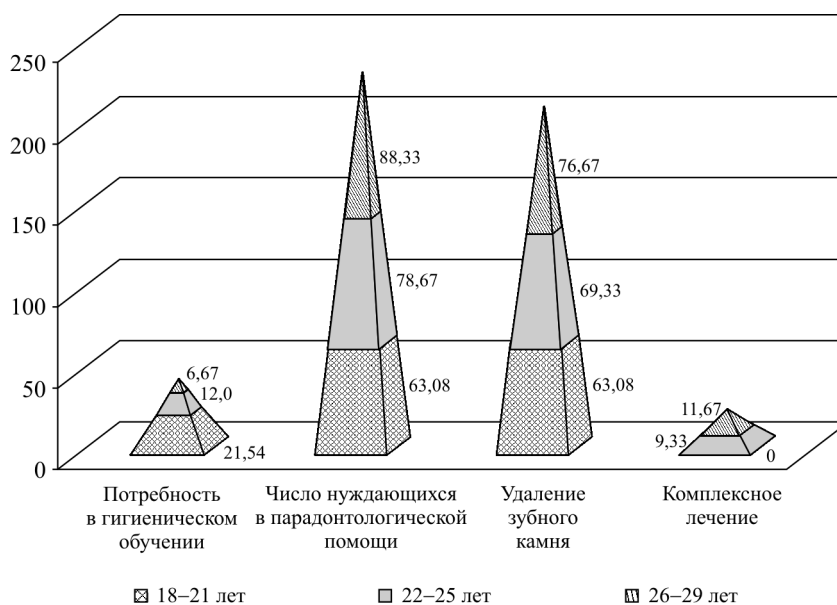


Рис. 2. Нуждаемость у обследованных спортсменок в пародонтологической помощи, %

Более выраженное и значительное улучшение клинических показателей после лечения наблюдалось в основной группе больных. После участия всех женщин-спортсменок в профилактической программе отмечено значительное улучшение гигиенического состояния ротовой полости. Так, если среднее значение индекса эффективности гигиены полости рта (РНР) в основной группе до лечения составляло  $2,56 \pm 0,018$  балла, то уже через 14 дней после его завершения данный индекс составил  $1,53 \pm 0,031$  балла, что соответствовало удовлетворительному уровню гигиены. По окончании 6 недель наблюдения значение индекса РНР продолжало снижаться и оказалось равным в среднем  $1,14 \pm 0,037$  балла ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения, где применялся традиционный антисептик, прослеживалась аналогичная и статистически достоверная ( $1,74 \pm 0,012$  до лечения против  $1,22 \pm 0,011$  после), но менее выраженная по сравнению с основной группой динамика данных, что свидетельствует о положительной мотивации профессиональных спортсменок к регулярному использованию в профилактических целях биологически нейтрального препарата на основе прополиса.

Таким образом, среди заболеваний полости рта у спортсменок наиболее существенные и значимые различия отмечались в отношении распространенности кариеса зубов и его осложнений. Интенсивность поражения тканей пародонта за весь период спортивной карьеры у спортсменок старшей возрастной группы соответствовала пародонтиту средней и тяжелой степени. Выявленный среди спортсменок высокий процент заболеваемости основными стоматологическими заболеваниями свидетельствует о высокой потребности в пародонтологической помощи.

## Выводы

1. Среди заболеваний полости рта у спортсменок наиболее существенные и значимые различия отмечались в отношении распространенности кариеса зубов и его осложнений.

2. Регулярное использование в профилактических целях биологически нейтрального препарата на основе прополиса приводит к сравнительно более выраженному улучшению лабораторных и клинических показателей состояния полости рта.

## Библиографический список

1. *Azevedo L., Martins D.S., Fialho J., Veiga N., Correia A., Fine P.* Oral health behaviors, dental injuries and mouthguard awareness among a sample of Portuguese athletes: a cross sectional study. *Journal of Oral Research* 2019; 8 (3): 177–184.
2. *Выходец И.Т., Иконникова Е.В., Хорькин П.И.* Список препаратов, не запрещённых для использования в спорте с учётом возрастных показаний», утверждённый Государственным казённым учреждением «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента физической культуры и спорта города Москвы. М. 2012; 23.
3. *Бучнева В.О., Орешака О.В.* Состояние стоматологического статуса у лиц, занимающихся спортом (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки* 2017; 2 (42): 124–134.
4. *Gao X., Lo E.C., Kot S.C., Chan K.C.* Motivational interviewing in improving oral health: a systematic review of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2014; 85: 426–437.

5. Needleman I., Ashley P., Petrie A., Fortune F., Turner W., Jones J., Niggli J., Engebretsen L., Budgett R., Donos N., Clough T., Porter S. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sports Med* 2013; 47 (16): 1054–1058.

6. Fernandez R.C., Wichrowska-Rymarek K., Pavlic A., Vinereanu A., Fabjanska K., Kaschke I., Marks L.A. Oral health needs of athletes with intellectual disability in Eastern Europe: Poland, Romania and Slovenia. *Int Dent J* 2016; 66 (2): 113–119.

7. Fernandez C., Declerck D., Dedecker M., Marks L. Treatment needs and impact of oral health screening of athletes with intellectual disability in Belgium. *BMC Oral Health* 2015; 15: 170.

8. Fernandez C., Descamps I., Fabjanska K., Kaschke I., Marks L. Treatment needs and predictive capacity of explanatory variables of oral disease in young athletes with an intellectual disability in Europe and Eurasia. *Eur J Paediatr Dent* 2016; 17 (1): 9–16.

9. Frese C., Wohlrab T., Sheng L., Kieser M., Krisam J., Frese F., Wolff D. Clinical management and prevention of dental caries in athletes: A four-year randomized controlled clinical trial. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 16991.

10. Gallagher J., Ashley P., Petrie A., Needleman I. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2018; 46 (6): 563–568.

11. Azeredo F.N., Guimarães L.S., Luís W., Fialbo S., Alves Antunes L.A., Antunes L.S. Estimated prevalence of dental caries in athletes: An epidemiological systematic review and meta-analysis. *Indian J Dent Res* 2020; 31 (2): 297–304.

12. Ashley P., Di Iorio A., Cole E. et al. Oral health of elite athletes and association with

performance: a systematic review. *Br J Sports Med* 2015; 49 (1): 1419.

## REFERENCES

1. Azevedo L., Martins D.S., Fialbo J., Veiga N., Correia A., Fine P. Oral health behaviors, dental injuries and mouthguard awareness among a sample of Portuguese athletes: a cross sectional study. *Journal of Oral Research* 2019; 8 (3): 177–184.

2. Vybodec I.T., Ikonnikova E.V., Hor'kin P.I. List of drugs that are not prohibited for use in sports, taking into account age-related indications, approved by the State Treasury Institution “Center for Sports Innovative Technologies and Training of National Teams” of the Department of Physical Culture and Sports of Moscow. Moscow 2012; 23 (in Russian).

3. Buchneva V.O., Oreshaka O.V. State of dental status in persons engaged in sports (literature review). *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki* 2017; 2 (42): 124–134 (in Russian).

4. Gao X., Lo E.C., Kot S.C., Chan K.C. Motivational interviewing in improving oral health: a systematic review of randomized controlled trials. *J Periodontol* 2014; 85: 426–437.

5. Needleman I., Ashley P., Petrie A., Fortune F., Turner W., Jones J., Niggli J., Engebretsen L., Budgett R., Donos N., Clough T., Porter S. Oral health and impact on performance of athletes participating in the London 2012 Olympic Games: a cross-sectional study. *Br J Sports Med* 2013; 47 (16): 1054–1058.

6. Fernandez Rojas C., Wichrowska-Rymarek K., Pavlic A., Vinereanu A., Fabjanska K., Kaschke I., Marks L.A. Oral health needs of athletes with intellectual disability in Eastern Europe: Poland, Romania and Slovenia. *Int Dent J* 2016; 66 (2): 113–119.

7. Fernandez C., Declerck D., Dedecker M., Marks L. Treatment needs and impact of oral health screening of athletes with intellectual disability in Belgium. *BMC Oral Health* 2015; 15: 170.
8. Fernandez C., Descamps I., Fabjanska K., Kaschke I., Marks L. Treatment needs and predictive capacity of explanatory variables of oral disease in young athletes with an intellectual disability in Europe and Eurasia. *Eur J Paediatr Dent* 2016; 17 (1): 9–16.
9. Frese C., Wohlrab T., Sheng L., Kieser M., Krisam J., Frese F., Wolff D. Clinical management and prevention of dental caries in athletes: A four-year randomized controlled clinical trial. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 16991.
10. Gallagher J., Ashley P., Petrie A., Needleman I. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2018; 46 (6): 563–568.
11. Azeredo F.N., Guimarães L.S., Luís W., Fialho S., Alves Antunes L.A., Antunes L.S. Estimated prevalence of dental caries in athletes: An epidemiological systematic review and meta-analysis. *Indian J Dent Res* 2020; 31 (2): 297–304.
12. Ashley P., Di Iorio A., Cole E. et al. Oral health of elite athletes and association with performance: a systematic review. *Br J Sports Med* 2015; 49 (1): 1419.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 27.11.2020

УДК 616.35-004-02:[616-002+616-008.9:546.72

DOI: 10.17816/pmj38138-45

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

**И.А. Булатова<sup>1</sup>, А.П. Щёктова<sup>1</sup>, С.В. Падучева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

## ROLE OF INFLAMMATION AND IRON EXCHANGE DISORDERS IN PROGRESSION OF LIVER CIRROSIS

**I.A. Bulatova<sup>1</sup>, A.P. Shchekotova<sup>1</sup>, S.V. Paducheva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 2 named after F. Kh. Gral, Perm, Russian Federation

---

**Цель.** Оценить роль основных патогенетически значимых молекул, в том числе провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и трансферрина как белка воспаления в прогрессировании цирроза печени (ЦП).

**Материалы и методы.** Обследовано 86 больных с циррозом печени вирусной, алкогольной и смешанной этиологии. Исследовали воспалительные показатели, в том числе ФНО- $\alpha$ , показатели обмена железа, альфа-фетопroteина (АФП), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР), функциональные печеночные биохимические тесты. Контрольная группа состояла из 70 человек.

**Результаты.** Выявлено, что класс тяжести ЦП взаимосвязан с клиническими проявлениями заболевания, выраженностью биохимических синдромов, а также достоверным увеличением по сравнению с контрольной группой концентрации  $\gamma$ -глобулинов, СРБ, количества ФНО- $\alpha$  до 3,5(2,6–4,7) пг/мл ( $p < 0,001$ ) и ферритина до 325,8 (209; 401) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Повышение ФНО- $\alpha$  и ферритина как белка воспаления при ЦП подтверждает возрастание активности воспаления в печени и коррелирует

---

© Булатова И.А., Щёктова А.П., Падучева С.В., 2021

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Щёктова А.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Падучева С.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией].

© Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Paducheva S.V., 2021

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Shchekotova A.P. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Paducheva S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical Diagnostic Laboratory].



с другими показателями, участвующими в патогенезе ЦП: с ВЭФР как маркером эндотелиальной дисфункции, который участвует в активации фиброза и неоангиогенеза, и АФП, отражающим процессы регенерации в печени.

**Выводы.** Прогрессирование поражения печени при циррозе, основано прежде всего на вторичном воспалении, обусловленном портальной гипертензией с поступлением интестинальных антигенов и токсинов в центральный кровоток. При этом замыкается порочный круг развития заболевания.

**Ключевые слова.** Цирроз печени, обмен железа, ферритин, ФНО- $\alpha$ , воспаление.

**Objective.** To assess the role of the main pathogenetically significant molecules, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and transferrin, as an inflammatory protein, in the progression of chronic diffuse liver diseases (CDLD).

**Material and methods.** The study involved 86 patients with cirrhosis of the liver (LC) of viral, alcoholic and mixed etiology. Inflammatory parameters were studied, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), indicators of iron metabolism,  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), vasculoendothelial growth factor (VEGF), and functional liver biochemical tests. The control group consisted of 70 persons.

**Results.** It was revealed that the LC severity class is interrelated with the clinical manifestations of the disease, the severity of biochemical syndromes as well as a significant increase in the concentration of  $\gamma$ -globulins, CRP, the amount of TNF- $\alpha$  up to 3.5 (2.6–4.7) pg/ ml ( $p < 0.001$ ) and ferritin up to 325.8 (209; 401) ng / ml ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. An increase in TNF- $\alpha$  and ferritin as inflammatory protein in LC confirms the growth of the activity of inflammation in the liver and correlates with other parameters involved in the pathogenesis of LC: with VEGF, as a marker of endothelial dysfunction, which is involved in the activation of fibrosis and neoangiogenesis, and AFP, reflecting regeneration processes in the liver.

**Conclusions.** The progression of liver damage in cirrhosis is based primarily on the secondary inflammation caused by portal hypertension with the entry of intestinal antigens and toxins into the central bloodstream. At the same time, the perverse circle of the development of the disease is closed.

**Keywords.** Liver cirrhosis, iron metabolism, ferritin, TNF- $\alpha$ , inflammation.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение патогенеза хронических диффузных заболеваний печени ведет к пониманию возможности обратимости фиброза печени [1] и к ожиданиям того, что не только этиотропная, но и патогенетическая терапия улучшит прогноз даже при циррозе печени (ЦП) [2]. Особенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов фиброза и ЦП представляет определение провоспалительных цитокинов, маркеров обмена железа, в частности железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки и их взаимосвязей с другими патогенетическими параметрами. Благодаря ферритину запасы железа поддерживаются в орга-

низме в растворимой и нетоксичной форме. Однако ферритин сыворотки является также острофазовым белком, концентрация которого увеличивается в ответ на воспаление в организме, в том числе воспаление в печени. Изменения в метаболизме железа, в том числе повышение концентрации железа и ферритина, ассоциируются с неблагоприятным течением хронического гепатита С, плохим ответом на противовирусную терапию [3].

За счет выработки белков острой фазы, компонентов комплемента, клеток Купфера и лимфоцитов, находящихся в печени, она участвует в постоянном контроле над чужеродными патогенными молекулами, поступающими из общего кровотока и кишечника [4]. В ходе длительного поражения ткани печени запуска-

ется каскад сигнальных реакций, приводящих к активации антигенпредставляющих и синусоидальных эндотелиальных клеток и синтезу широкого спектра цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии [5]. При повреждении ткани печени клетки Купфера опосредованно через активацию кислородных радикалов и цитокинов начинают стимулировать фиброгенез, поддерживая звездчатые клетки Ито в активированном состоянии. При развитии ЦП формируется синдром «цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции», который относится к сочетанию иммунной дисфункции и системного воспаления [6]. В проведенных нами ранее исследованиях разницы в цитокиновом статусе при ЦП разной этиологии выявлено не было [7].

*Цель исследования* – оценить роль основных патогенетически значимых молекул, в том числе провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и ферритина как белка острой фазы воспаления в прогрессировании ЦП.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу наблюдения составили пациенты с ЦП (86 человек) вирусной, алкогольной и смешанной этиологии (вирус и алкоголь), находившиеся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 2 имени Ф.Х. Гралья.

По этиологическому признаку пациентов распределили следующим образом: первую группу составили 50 (58,1 %) пациентов с ЦП вирусной этиологии (27 мужчин и 23 женщины, средний возраст 52 года). Вторая группа – 20 (23,2 %) человек ЦП алкогольной этиологии (14 мужчин и 6 женщин) и третья группа – 16 (18,7 %) человек смешанной формы (10 мужчин и 6 женщины) со средним возрастом  $49,5 \pm 10,8$  г. (от 34 до 66 лет). Ал-

когольный генез ЦП подтверждался на основании данных анамнеза, результатов тестирования по AUDIT, косвенных объективных и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации [8–12]. По шкале Чайлд-Пью 25 больных (что составляет 29 %) находились на стадии компенсированного ЦП (класс А), 29 (32 %) пациентов были в стадии субкомпенсации (класс В), у 32 (39 %) больных наблюдался декомпенсированный ЦП (класс С). Контрольную группу составили 70 практически здоровых лиц, у которых при полном клиническом и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени, со средним возрастом  $37,29 \pm 10,14$  г., из них 58 женщин и 42 мужчин.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты (общий анализ крови и пр.) и оценку биохимических показателей функционального состояния печени, в том числе показателей обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин). Исследование проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Уровень концентрации альфа-фетопротейна (АФП), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и ФНО- $\alpha$  определяли иммуноферментным методом набором ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на приборе Stat-Fax-2100 (США). Всем пациентам было выполнено УЗИ органов брюшной полости для оценки структуры и размеров печени, селезенки, портальных сосудов. По показаниям – компьютерная томография брюшной полости, фиброэзофагогастроскопия.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 7.0. Для оценки статистической значимости различий в двух независимых выборках использовали ранговый

U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney), при сравнительном анализе трех групп применяли H-критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis) и медианный тест. Данные описывали при помощи медианы *Me* и межквартильного размаха [*Q*25; *Q*75]. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена (*r*). Различия между выборками считались достоверными при значении для *p* < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании обследования пациентов выявлены следующие симптом и синдромы. У большинства больных ЦП (в 80–100 %) отмечались симптомы: астеновегетативный, диспепсический, воспалительный, желтушный и портальной гипертензии. Несколько повышенная частота выявляемой воспалительной реакции и диспепсического синдрома отмечена при алкогольном ЦП. При ЦП смешанного генеза доля патологических клинических проявлений была несколько выше по сравнению с другими ЦП, что еще раз подтверждает пагубное сочетанное воздействие алкоголя и гепатотоксичности вирусной инфекции. Болевой синдром в правом подреберье слабой интенсивности отмечен только у половины больных и сопоставим во всех группах. Похудание так-

же не всегда регистрировалось у пациентов. Для вирусного и смешанного цирроза более часто определялась печеночная энцефалопатия (до 76 %) по сравнению с алкогольным циррозом (до 55 %). Тем не менее достоверности различий в клинических проявлениях при ЦП разной этиологии выявлено не было.

Подтверждена зависимость выраженности печеночных синдромов и класса тяжести ЦП (табл. 1).

У пациентов с ЦП достоверно повышены тесты воспаления:  $\gamma$ -глобулины, СРБ и ФНО- $\alpha$ , что согласуется с литературными данными [9]. При этом значимо повышен такой маркер эндотелиальной дисфункции и стимулятор неопангиогенеза, как ВЭФР, увеличена и концентрация АФП [10], который при неопухолевых поражениях печени отражает уровень регенерации гепатоцитов (табл. 2).

Нужно отметить, что при возрастании степени тяжести ЦП также нарастает и повышение уровней маркеров воспаления, цитокинов, АФП (табл. 3).

Получены достоверны взаимосвязи между ФНО- $\alpha$ , СРБ, ВЭФР, нарушениями функциональных проб печени (АСТ, билирубинем, обратная корреляция с альбумином) и классом тяжести ЦП, что согласуется с литературными данными [9] (табл. 4).

Таблица 1

#### Взаимосвязь класса тяжести и основных клинических признаков при ЦП

| Показатель                                   | <i>r</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------------------|----------|----------|
| Класс тяжести и портальная гипертензия/асцит | 0,75     | < 0,001  |
| Класс тяжести и желтуха                      | 0,61     | 0,004    |
| Класс тяжести и воспаление                   | 0,75     | < 0,001  |
| Класс тяжести и диспепсия                    | 0,76     | 0,02     |
| Класс тяжести и цитопения                    | 0,78     | < 0,001  |
| Класс тяжести и печеночная энцефалопатия     | 0,76     | < 0,001  |

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – достоверность зависимости.

Таблица 2

**Особенности ряда лабораторных показателей больных ЦП и в группе контроля**

| Показатель             | Группа контроля, $n = 70$ | ЦП, $n = 86$         | $p$       |
|------------------------|---------------------------|----------------------|-----------|
| $\gamma$ -глобулины, % | 19,95 (17,7–20,7)         | 30,1 (22,5–35,6)     | $< 0,001$ |
| СРБ, мг/л              | 0,1 (0–0,2)               | 10 (0–24)            | $< 0,001$ |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл  | 0,5 (0,1–1,1)             | 3,5 (2,6–4,7)        | $< 0,001$ |
| ВЭФР, пг/мл            | 86,65 (6,6–187,4)         | 203,6 (93,85–478,75) | 0,014     |
| АФП, МЕ/мл             | 1,25 (1,08–1,45)          | 3,05 (2,1–5,02)      | $< 0,001$ |
| Железо, мкмоль/л       | 19,4 (3,9; 22)            | 19,4 (11,8; 28,6)    | $> 0,05$  |
| ОЖСС, мкмоль, л        | 58,0 (49; 60)             | 56,0 (50; 70)        | $> 0,05$  |
| Ферритин, нг/мл        | 22,0 (11; 33)             | 325,8 (209; 401)     | $< 0,001$ |

Примечание:  $p$  – значимость различий по  $U$ -критерию Манна – Уитни.

Таблица 3

**Лабораторные показатели у больных ЦП по классам тяжести**

| Показатель             | Группа контроля, $n = 70$ | ЦП, класс А, $n = 25$  | ЦП, класс В, $n = 29$ | ЦП, класс С, $n = 32$  | $p$       |
|------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| $\gamma$ -глобулины, % | 19,95<br>(17,7–20,7)      | 24,78<br>(20,24–26,86) | 33,19<br>(18,9–36,56) | 35,15<br>(21,41–37,76) | 0,04      |
| СРБ, мг/л              | 0,1 (0–0,2)               | 8,8 (0,0–12,0)         | 6,8 (0,0–12)          | 12 (10–48)             | 0,02      |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл  | 0,5 (0,1–1,4)             | 2,7 (2,5–3,3)          | 3,6(3,0–4,8)          | 3,9 (2,9–9,7)          | 0,01      |
| ВЭФР, пг/мл            | 86,64<br>(6,6–186,4)      | 110,85<br>(77,5–245,8) | 125,5<br>(57,1–201,7) | 376,85<br>(210,2–635)  | $< 0,001$ |
| АФП, МЕ/мл             | 1,0 (0,8–1,1)             | 2,39 (1,5–3,5)         | 2,85 (2,13–5,93)      | 4,41 (3,16–11,9)       | 0,04      |

Примечание:  $p$  – значимость различий по  $H$ -критерию Краскела – Уоллиса.

Таблица 4

**Взаимосвязи цитокинов с биохимическими показателями и классами тяжести больных ЦП**

| Показатель                    | $r$   | $p$       |
|-------------------------------|-------|-----------|
| ФНО- $\alpha$ и СРБ           | 0,26  | 0,04      |
| ФНО- $\alpha$ и альбумин      | –0,24 | 0,03      |
| Ферритин и АФП                | 0,61  | 0,02      |
| ВЭФР и АСТ                    | 0,23  | 0,04      |
| ВЭФР и СРБ                    | 0,58  | $< 0,001$ |
| ВЭФР и билирубин прямой       | 0,22  | 0,04      |
| ВЭФР и альбумин               | –0,25 | 0,04      |
| Класс тяжести и ФНО- $\alpha$ | 0,31  | 0,004     |
| Класс тяжести и ВЭФР          | 0,45  | $< 0,001$ |

Примечание:  $r$  – коэффициент корреляции;  $p$  – значимость корреляции.

Провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  продемонстрировал достоверную взаимосвязь с гепатомегалией ( $r = 0,567$ ,  $p = 0,043$ ). Это объясняет наличие относительной гепатомегалии, связанной с воспалением, при ЦП. В ряде работ также выявлены взаимосвязи уровней ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов с функциональными показателями печени [11]. В работе Б.Н. Левитана с соавт. [9] установлено, что повышение ФНО- $\alpha$  и его рецепторов ассоциирует с классом тяжести по шкале Чайла – Пью. То есть гиперпродукция ФНО- $\alpha$  является признаком персистирующего воспаления при циррозе и свидетельствует о прогрессировании заболевания.

В ранее проведенных исследованиях у больных хроническим гепатитом С значения ферритина повышались по мере нарастания интенсивности цитолиза ( $p = 0,04$ ) и выраженности фиброза печени по данным фиброэластографии, приведенных в шкале фиброза по METAVIR ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ ) [12]. У пациентов с ЦП, как и при хроническом гепатите, показатели сывороточного железа и ОЖСС в среднем не отличались от соответ-

ствующих значений в группе контроля, хотя у нескольких больных были выше нормы, а концентрация ферритина при ЦП была значимо выше, чем у пациентов с переходом вирусного гепатита в цирроз (см. табл. 2). При алкогольном ЦП уровень ферритина был выше, чем при циррозе в исходе вирусного гепатита ( $p = 0,01$ ). При ЦП увеличение ферритина, как и при хроническом гепатите, отмечается на фоне нарастания цитолиза гепатоцитов, холестаза и также коррелирует с выработкой АФП ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,02$ ). Высвобожденное железо за счет цитолиза фагоцитируется макрофагами печени / купферовскими клетками. При этом под действием провоспалительных цитокинов синтез ферритина, который также является белком воспаления, существенно возрастает.

Воспаление в печени поддерживается в том числе и за счет портальной гипертензии, как представлено на рисунке.

На фоне портальной гипертензии нарушается процесс поглощения и инактивации белковых антигенов из кишечника клетками Купфера и пораженными гепатоцитами. Кроме того, эти антигены при развитии

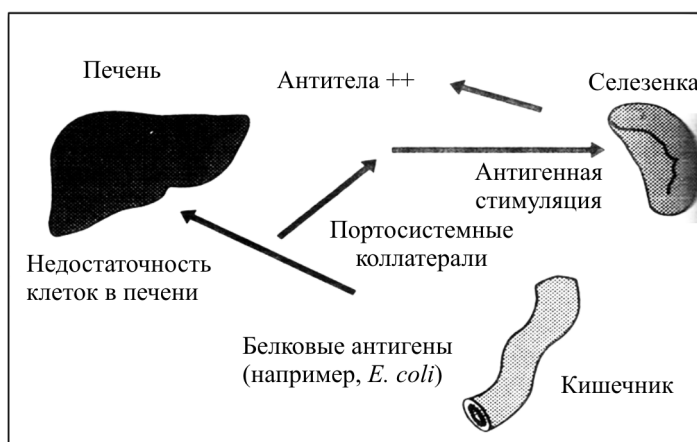


Рис. Механизм повышения антител и глобулинов в сыворотке при ЦП [4]

портосистемных коллатералей на фоне портальной гипертензии и прохождении через внутривенные шунты, образующиеся вокруг узлов в печени, стимулируют выработку антител / гамма-глобулинов, особенно в селезенке [4].

Это и приводит к выраженному вторичному воспалению в печени и поддерживает патогенетический круг прогрессирования портальной гипертензии и ЦП в целом. В связи с этим в комплексное лечение тяжелых ЦП, в том числе алкогольных, включают противовоспалительную терапию (преднизолон) [8].

### Выводы

1. Прогрессирование поражения печени при ЦП, независимо от этиологических факторов, основано на взаимосвязи ведущих патогенетических механизмов: повреждения гепатоцитов, эндотелиальной дисфункции, воспаления, активации фиброза и неоангиогенеза с нарушением архитектоники органа и развитием портальной гипертензии.

2. На фоне портальной гипертензии развивается вторичное воспаление, маркируемое провоспалительным цитокином ФНО- $\alpha$  и воспалительным белком транферрином. Воспаление при этом обусловлено поступлением антигенов и токсинов из кишечника в центральный кровоток через шунты. Активация воспаления в печени за счет нарастания портальной гипертензии замыкает порочный круг, поддерживая прогрессирование заболевания, даже при довольно успешном этиотропном лечении.

### Библиографический список

1. *Ellis E.L., Mann D.A.* Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 1171–1180.
2. *Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А.* Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека* 2014; 6: 80–87.
3. *Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.А., Козлов К.В., Шкуро А.В., Лавров, А.В.* Железо и патогенез хронического гепатита С. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2009; 2: 11–18.
4. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: пер с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.
5. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э.* Варианты развития хронического системного воспаления. *Медицинская иммунология* 2009; 2–3 (11): 131–140.
6. *Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M.* Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014; 61(6): 1385.96.77.
7. *Булатова И.А., Щёктова А.П., Долгих О.В., Падучева С.В.* Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии. *Современные проблемы науки и образования* 2016, available at: <http://www.Scienceeducation.ru/articale/view?id=24755>.
8. *EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease.* *Journal of Hepatology* 2018; 69: 154–181.
9. *Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б.* Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы при хронических гепатитах и циррозах печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 2 (138): 62–66.
10. *Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K.* Clinical significance of elevated alpha-feto-protein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepato-gastroenterology* 2008; 55(85): 1423–1427.

11. Шати́ро И.Я., Сек О.О., Кноринг Б.Е. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени. Медицинская иммунология 2002; 4–5: 545–552.

12. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016.

### REFERENCES

1. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. Journal of Hepatology 2012; 56: 1171–1180.

2. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A. Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. Farmateka 2014; 6: 80–87 (in Russian).

3. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.A., Kozlov K.V., Shkuro A.V., Lavrov, A.V. Iron and the pathogenesis of chronic hepatitis C. Medicinskij vestnik severnogo Kavkaza 2009; 2: 11–18 (in Russian).

4. Sherlok Sh., Duli Dzh. Diseases of the liver and biliary tract: a practical guide: translation from English. ed. Z.G. Aprosin, N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-MED. 2002; 864 (in Russian).

5. Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Zburavleva Yu.A., Solomatina L.V., Zubova T.E. Variants of the development of chronic systemic inflammation. Medicinskaja immunologija 2009; 2–3 (11): 131–140 (in Russian).

6. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. Journal of Hepatology 2014; 61 (6): 1385–1396.

7. Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Dolgikh O.V., Paducheva S.V. Cytokine status in patients with liver cirrhosis of various etiology. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2016, available at: <http://www.Scienceeducation.ru/articale/view?id=24755> (in Russian).

8. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. Journal of Hepatology 2018; 69: 154–181.

9. Levitan B.N., Astakhin A.V., Levitan G.B. Tumor necrosis factor and its soluble receptors in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija 2017; 2 (138): 62–66 (in Russian).

10. Chen C.H., Lin S.T., Kuo C.L., Nien C.K. Clinical significance of elevated alpha-feto-protein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatogastroenterology 2008; 55 (85): 1423–1427.

11. Shapiró I.Ya., Sek O.O., Knoring B.E. Features of the immune response and cytokine status in different variants of the course of liver cirrhosis. Medicinskaja immunologija 2002; 4–5: 545–552 (in Russian).

12. Bulatova I.A. Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and monitoring of therapy: author. dis. doct. honey. sciences. Perm 2016 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 03.12.2020

УДК 616.988.55

DOI: 10.17816/pmj38146-63

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ЛИЦ С АКТИВНЫМИ И ЛАТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Т.В. Соломай<sup>1,2\*</sup>, Т.А. Семененко<sup>3,4</sup>, Н.В. Каражас<sup>3</sup>, Т.Н. Рыбалкина<sup>3</sup>,  
П.А. Веселовский<sup>3</sup>, Н.Л. Пульнова<sup>3</sup>, Т.П. Готвянская<sup>3</sup>, С.А. Голосова<sup>5</sup>,  
И.В. Иванова<sup>5</sup>, Р.Е. Бошьян<sup>3,4</sup>, Д.Ю. Кулаков<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, г. Москва,

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, г. Москва,

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва,

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),

<sup>5</sup>Центр крови ФМБА России, г. Москва, Россия

---

© Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Пульнова Н.Л., Готвянская Т.П., Голосова С.А., Иванова И.В., Бошьян Р.Е., Кулаков Д.Ю., 2021

тел. +7 (499) 720 49 17

e-mail: solomay@rambler.ru

[Соломай Т.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, заместитель руководителя; Семененко Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО; Каражас Н.В. – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций; Рыбалкина Т.Н. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Веселовский П.А. – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Пульнова Н.Л. – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; Готвянская Т.П. – старший научный сотрудник отдела эпидемиологии; Голосова С.А. – директор; Иванова И.В. – заведующая отделом лабораторной диагностики; Бошьян Р.Е. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций; доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; Кулаков Д.Ю. – лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций].

© Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Pulnova N.L., Gotvyanskaya T.P., Golosova S.A., Ivanova I.V., Boshyan R.E., Kulakov D.Yu., 2021

tel. +7 (499) 720 49 17

e-mail: solomay@rambler.ru

[Solomay T.V. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Laboratory of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases; Semenenko T.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology, Professor of Department of Infectology and Virology; Karazhas N.V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Rybalkina T.N. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Veselovsky P.A. – junior researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Pulnova N.L. – researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Gotvyanskaya T.P. – senior researcher, Department of Epidemiology; Golosova S.A. – Director; Ivanova I.V. – Head of Department of Laboratory Diagnostics; Boshyan R.E. – Candidate of Medical Sciences, researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections; Associate Professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology; Kulakov D.Yu. – laboratory assistant, researcher, Laboratory of Epidemiology of Opportunistic Infections].



## FEATURES OF CHANGE OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN INDIVIDUALS WITH ACTIVE AND LATENT FORMS OF HERPESVIRUS INFECTIONS

*T.V. Solomay<sup>1,2\*</sup>, T.A. Semenenko<sup>3,4</sup>, N.V. Karazhas<sup>3</sup>, T.N. Rybalkina<sup>3</sup>,  
P.A. Veselovsky<sup>3</sup>, N.L. Pulnova<sup>3</sup>, T.P. Gotvyanskaya<sup>3</sup>, S.A. Golosova<sup>5</sup>,  
I.V. Ivanova<sup>5</sup>, R.E. Boshyan<sup>3,4</sup>, D.Yu. Kulakov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Interregional Department № 1 of FMBA of Russia, Moscow,

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow,

<sup>3</sup>National Research Center for Epidemiology and Microbiology named  
after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry  
of Health of the Russian Federation, Moscow,

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

<sup>5</sup>Blood Center of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

**Цель.** Изучить особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций. Герпесвирусные инфекции представляют актуальную проблему современного здравоохранения.

**Материалы и методы.** В проспективное продольное когортное исследование включено 92 постоянных донора крови, которых обследовали дважды с интервалом 6 месяцев на наличие специфических антител классов IgM и IgG и антигенов вирусов простого герпеса 1, 2, Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа, а также показателей гуморального иммунитета.

**Результаты.** В период с октября по апрель у 68,5 % доноров крови и ее компонентов выявлялись маркеры активной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6. Сочетание выявленных маркеров при отсутствии клинических проявлений и изменений в общем и биохимическом анализах крови указывало на бессимптомную реактивацию латентной инфекции. Частота реактиваций в осенние и весенние месяцы одинакова. Выявлено отсутствие выработки IgG после бессимптомной реактивации ВПГ2- и ВГЧ6-инфекции и увеличение концентрации IgG к ВПГ1, ВЭБ и ЦМВ. ВЭБ-инфекция является самой распространенной среди исследуемых нозологий (98,91 %) и характеризуется статистически достоверно более высокими уровнями специфических IgG. Не установлено влияния бессимптомной реактивации герпесвирусных инфекций на уровни общих IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК.

**Выводы.** Бессимптомная реактивация герпесвирусных инфекций не оказывает существенного влияния на изменение показателей иммунного статуса, а отсутствие клинических проявлений и значимых изменений в общем и биохимическом анализах крови обуславливает эпидемиологические риски, связанные со сложностями в выявлении источников инфекции.

**Ключевые слова.** Герпесвирусы, вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, иммунный статус, иммуноглобулины.

**Objective.** The aim of the study is to investigate the peculiarities of changes in the immune status of individuals with active and latent forms of herpesvirus infections. Herpesvirus infections are an urgent problem of modern health care.

**Materials and methods.** The prospective longitudinal cohort study included 92 permanent blood donors who were examined twice at 6-month intervals for the presence of specific IgM and IgG antibodies and

antigens of herpes simplex viruses 1, 2, Epstein-Barr, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6, as well as humoral immunity indicators.

**Results.** In the period from October to April, 68.5 % of blood and its components donors were found to have markers of active herpesvirus infection caused by HSV 1, 2, EBV, CMV, and HHV6. The combination of the detected markers in the absence of clinical manifestations and changes in General and biochemical blood tests indicated asymptomatic reactivation of latent infection. The frequency of reactivations in the autumn and spring months is the same. The absence of IgG production after asymptomatic reactivation of HSV-2 and HHV-6 infections and an increase in IgG concentrations to HSV-1, EBV, and CMV were revealed. EBV infection is the most common among the studied nosologies (98.91 %) and is characterized by statistically significantly higher levels of specific IgG. The effect of asymptomatic reactivation of herpesvirus infections on the levels of total IDA, IgM, IgG, IDE, and CEC was not established.

**Conclusions.** Asymptomatic reactivation of herpesvirus infections does not significantly affect the changes in immune status indicators, and the absence of clinical manifestations, and significant changes in General and biochemical blood tests cause epidemiological risks associated with difficulties in identifying the sources of infection.

**Keywords.** Herpesviruses, herpes simplex viruses, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, type 6 human herpes virus, immune status, immunoglobulins.

## ВВЕДЕНИЕ

На протяжении ряда лет инфекции, вызванные вирусами герпеса, расценивались исключительно как оппортунистические, проявляющиеся на фоне стойкого и длительного снижения иммунной защиты организма [1, 2]. Манифестация герпесвирусных инфекций отмечена при туберкулезе, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах В и С [1–4], онкологической патологии [5, 6], после трансплантации органов и тканей [5, 7]. Однако в последнее время в научной литературе появляется все больше информации о клинических проявлениях герпесвирусных инфекций, протекающих без фоновой патологии [8, 9]. Накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что именно вирусы герпеса способны инициировать иммунодефицитные состояния, вызывая устойчивые изменения в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета [10–12].

Отсутствие официальной регистрации большинства герпесвирусных инфекций и средств специфической профилактики, раз-

нообразие клинических проявлений, возможность стертого и бессимптомного течения – не позволяют оценить эпидемиологический масштаб проблемы и разработать комплекс действенных профилактических мер [13]. Проводимые исследования, как правило, являются скрининговыми и позволяют оценить распространенность и частоту выявления маркеров активной герпесвирусной инфекции в определенный момент времени [14]. При этом не представляется возможным изучить изменение показателей иммунного статуса обследуемых с четко заданным динамическим интервалом. Описанные в доступной литературе мониторинговые исследования посвящены оценке статуса пациентов с клинически выраженными активными формами герпесвирусных инфекций с момента обращения за медицинской помощью [15] и не позволяют проанализировать преморбидный фон и выявить бессимптомное течение. При этом имеются данные о том, что именно бессимптомные формы обладают наибольшим удельным весом в структуре активных инфекций, вызванных вирусом герпеса человека 6-го типа у детей [16].

На настоящий момент однозначно не установлена частота выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций у практически здоровых взрослых и неизвестно, как в динамике изменяются уровни антител у лиц с латентными формами инфекции, что послужило основанием для проведения проспективного продольного когортного исследования.

*Цель работы* – изучить особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное продольное когортное исследование были включены доноры крови и ее компонентов (мужчины и женщины) в возрасте старше 18 и моложе 65 лет, проживающие на территории г. Москвы и Московской области, у которых отсутствовали противопоказания к донорству, предусмотренные действующими нормативными правовыми актами, а также изменения в клиническом и биохимическом анализах крови, выходящие за границы референсных значений; имелась медицинская справка об отсутствии перенесенных заболеваний и контактов с инфекционными больными в течение шести месяцев, предшествующих сдаче крови, и заключение врача-трансфузиолога по результатам медицинского обследования, проведенного непосредственно перед донацией.

Лица с клиническими проявлениями инфекционных заболеваний, с результатами лабораторных исследований, выходящими за пределы референсных значений, имеющие хотя бы одно из противопоказаний к донорству, контактировавшие с инфекционными больными в течение последних шести месяцев, из исследования исключались.

Каждый из включенных в исследование предоставил письменное информированное согласие и был обследован дважды с интервалом в 6 месяцев. Первое обследование проведено в октябре-ноябре 2019 г., второе – в марте-апреле 2020 г.

В ходе первого обследования (осень 2019 г.) было отобрано 142 донора, из которых только 92 человека имели повторную донацию через необходимый интервал времени (весна 2020 г.). В итоге когорты включенных в исследование составила 92 условно здоровых человека в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст  $41,0 \pm 1,1$  г.), в том числе 66,3 % (95 %; ДИ = 56,39÷76,21) мужчин и 33,7 % (95 %; ДИ = 23,79÷43,61) женщин.

Объем обследования на каждом из этапов включал определение следующих показателей:

- специфических иммуноглобулинов классов М (IgM) и G (IgG) к белкам вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2), вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6);
- антигенов (АГ) ВПГ1 и 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6;
- наличия репродукции ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 на культурах клеток;
- общих IgA, IgM, IgG, IgE и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Обнаружение специфических IgM к ВПГ1, 2, ВЭБ и ЦМВ, а также IgG к ВПГ1, 2, ВЭБ (IgG к капсидному (VCA), раннему (EA) и нуклеарному (EBNA) антигенам), ЦМВ, ВГЧ6 осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия). IgM к ВГЧ6 идентифицировались в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) – набор реагентов Euroimmun AG (Германия).

Для выявления антигенов в клетках крови и в культуре клеток применялась НРИФ с использованием человеческих гипериммунных сывороток. Образовавшиеся комплексы «антиген – антитело» обрабатывали кроличьими антителами к иммуноглобулинам человека, меченными флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ-конъюгат) и наносили на предметные стекла. Для окрашивания фона использовался краситель Эванса синий. Оценка свечения проводилась методом люминесцентной микроскопии.

Для повышения чувствительности исследования при низкой вирусной нагрузке осуществляли контаминацию культур клеток (использовали клетки Vero, фибробласты человека – U937 и М-19) потенциально инфицированным материалом с последующей визуальной идентификацией репродукции вирусов по изменению структуры клеток (быстрый культуральный метод – БКМ) и повторной постановкой НРИФ.

При обнаружении специфических IgM, АГ, репродукции ВПГ 1, 2, ЦМВ и ВГЧ6 в культуре клеток или их сочетания делалось заключение об активной инфекции. Присутствие на этом фоне специфических IgG расценивалось как реактивация.

Наличие активной ВЭБ-инфекции устанавливалось при выявлении IgM к капсидному (IgMVCA) и / или IgG к раннему антигенам (IgGEA), обнаружении АГ, в том числе в сочетании с репродукцией вируса на культуре клеток. При обнаружении на фоне этих маркеров IgG к нуклеарному антигену (IgGEBNA) активная инфекция трактовалась как реактивация.

Изменение концентрации специфических IgG оценивалось по коэффициенту позитивности (КП), за который принималось отношение оптической плотности исследуемого

образца к критической оптической плотности, определенной согласно инструкции к набору реагентов.

Оценку гуморального иммунитета проводили с помощью наборов реагентов производства ООО «Хема» (Россия) для количественного определения концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение содержания ЦИК осуществляли с использованием диагностических наборов ООО «Хема» методом иммунного турбидиметрического анализа. Оценка результатов проводилась на соответствие референсным значениям, указанным в инструкциях.

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет:

- частот выявления активных форм герпесвирусных инфекций и отклонений от референсных значений общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК;

- средних КП IgG разных герпесвирусов и средних уровней общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК;

- серопревалентности в группе обследованных доноров, оцениваемой по результатам выявления IgG к исследуемым герпесвирусам;

- доверительных интервалов вышеперечисленных показателей (различия считались достоверными при доверительной вероятности 95 % и доверительной значимости  $p < 0,05$ );

- отношения шансов выявления повышенных уровней общих IgM, IgG, IgA, IgE и ЦИК при наличии и отсутствии активной герпесвирусной инфекции методом четырехпольной таблицы (различия считались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) в случае, если доверительный интервал не включал в себя 1);

– коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ) и ошибки данного показателя (связь считалась сильной прямой при  $r$  от 0,7 до 1; сильной обратной при  $r$  от – 0,7 до – 1).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам двух обследований маркеры активной герпесвирусной инфекции были выявлены у 63 из 92 доноров крови и ее компонентов – 68,5 % (95 %; ДИ = 58,9–78,0). Из 63 человек с маркерами активной инфекции у 79,4 % (95 %; ДИ = 69,3–89,5) выявлен антиген вируса и / или репродукция возбудителя в культуре клеток, у 17,5 % (95 %; ДИ = 8,0–27,0) обнаружены специфические IgM. Еще у 3,1 % (95 %; ДИ = 0–7,4) выявлены IgGЕА ВЭБ. Во всех случаях сочетание выявленных маркеров указывало на реактивацию латентной инфекции.

Чаще других по результатам двух исследований выявлялись маркеры активной ВГЧ6-инфекции – 21,7 % (95 %; ДИ = 13,3–30,2). Однако различия с частотой выявления активных форм инфекций, вызванных другими герпесвирусами, за исключением ВПГ2 (1,1 % (95 %; ДИ = 0–3,2)), недостоверны.

Как при первом, так и при втором обследовании суммарная частота обнаружения маркеров активной герпесвирусной инфекции составила 31,5 % (95 %; ДИ = 21,97–41,07). Достоверных различий в частоте выявления маркеров активной инфекции, вызванной каждым из исследуемых вирусов (ВПГ 1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6), в динамике не установлено (рисунок).

Как в ходе первого, так и второго обследования были выявлены доноры с маркерами сочетанной активной инфекции. Осенью 2019 г. у двух человек обнаружены одновременно маркеры активных форм ВЭБ и ВГЧ6, у одного – ЦМВ и ВГЧ6 и еще у одного – ВПГ1, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6. Весной 2020 г. – по одному человеку – ВПГ1 и ВГЧ6; ВЭБ и ЦМВ; ВЭБ, ВПГ1 и ВГЧ6. Кроме того, у 8 доноров маркеры активной инфекции были выявлены как при первом, так и при втором обследовании. В трех случаях маркеры активной ВЭБ-инфекции и в двух – ЦМВ обнаруживались на протяжении полугода. Еще у 3 человек произошла этиологическая смена маркеров активной инфекции – с ВПГ1 на ВГЧ6, с ВГЧ6 на ВПГ1, с ВГЧ6 на ВЭБ и ЦМВ.

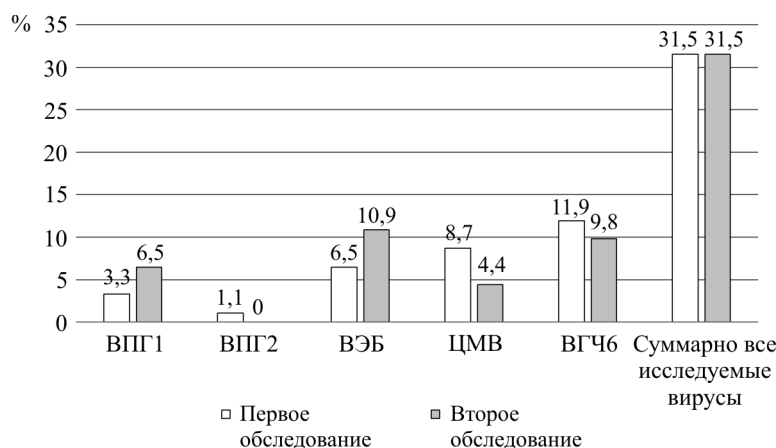


Рис. Частота выявления активных форм инфекций, вызванных вирусами герпеса, у 92 доноров при первом и втором обследовании, %

Таблица 1

**Динамика изменения коэффициентов позитивности IgG герпесвирусов**

| Возбудитель |         | Средний КП IgG, осень 2019 г. | Средний КП IgG, весна 2020 г. |
|-------------|---------|-------------------------------|-------------------------------|
| ВПГ1        |         | 46,3 (95 %; ДИ = 38,6–54)     | 27,8 (95 %; ДИ = 23,2–32,4)   |
| ВПГ2        |         | 1,7 (95 %; ДИ = 1,0–2,4)      | 1,5 (95 %; ДИ = 0,8–2,2)      |
| ВЭБ         | IgGVCA  | 52,1 (95 %; ДИ = 40,6–63,6)   | 46,5 (95 %; ДИ = 34,6–58,4)   |
|             | IgGEBNA | 44,7 (95 %; ДИ = 35,2–54,2)   | 35,6 (95 %; ДИ = 27,4–43,8)   |
| ЦМВ         |         | 23,0 (95 %; ДИ = 16,9–29,1)   | 19,0 (95 %; ДИ = 14,1–23,9)   |
| ВГЧ6        |         | 6,7 (95 %; ДИ = 3,8–9,6)      | 3,9 (95 %; ДИ = 2,1–5,7)      |

Таблица 2

**Серопревалентность по IgG к вирусам герпеса при обследовании доноров в динамике осенью 2019 г. и весной 2020 г., %**

| Возбудитель |         | Серопревалентность IgG, осень 2019 г. | Серопревалентность IgG, весна 2020 г. |
|-------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ВПГ1        |         | 90,2 (95 %; ДИ = 84,1–96,3)           | 88,0 (95 %; ДИ = 81,3–94,7)           |
| ВПГ 2       |         | 22,8 (95 %; ДИ = 14,2–31,4)           | 20,7 (95 %; ДИ = 12,4–29,0)           |
| ВЭБ         | IgGVCA  | 98,91 (95 %; ДИ = 96,8–101,0)         | 98,91 (95 %; ДИ = 96,8–101,0)         |
|             | IgGEBNA | 95,7 (95 %; ДИ = 91,5–99,9)           | 95,7 (95 %; ДИ = 91,5–99,9)           |
| ЦМВ         |         | 84,8 (95 %; ДИ = 77,4–96,2)           | 83,7 (95 %; ДИ = 76,1–91,3)           |
| ВГЧ6        |         | 60,87 (95 %; ДИ = 50,8–70,9)          | 51,09 (95 %; ДИ = 40,8–61,4)          |

Для всех вирусов герпеса весной 2020 г. средние коэффициенты позитивности IgG были ниже, чем осенью 2019 г., однако достоверное снижение отмечено только для IgG ВПГ1 (табл. 1).

Кроме того, отмечено, что у 68,9 % (95 %; ДИ = 51,8–86,1) лиц с маркерами активной инфекции, выявленными при первом обследовании, при втором происходило снижение КП IgG к данному возбудителю. Рост показателя отмечен у 13,8 % (95 %; ДИ = 1,0–26,6). Еще у 17,2 % (95 %; ДИ = 3,3–31,2) обследованных IgG к ВГЧ6 и ВПГ2 оставались недетектируемыми как на фоне наличия маркеров активной инфекции, так и после их исчезновения.

Показатели серопревалентности к ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ6 достоверно различались между собой как при первом, так и при втором обследовании. Самая высокая серо-

превалентность была установлена для ВЭБ, низкая – для ВПГ2 (табл. 2). Для всех возбудителей, за исключением ВЭБ, при втором обследовании отмечено незначительное снижение данного показателя.

Оценка уровней общих IgA, IgM, IgG, IgE и циркулирующих иммунных комплексов показала, что ни у одного из 92 доноров не были выявлены отклонения IgA от референсных значений как при первом, так и при втором обследовании. Частота выявления повышенных уровней IgE составила 15,2 % (95 %; ДИ = 7,8–22,6) при первом обследовании и 20,7 % (95 %; ДИ = 12,4–29,0) при втором, различия не достоверны. При втором обследовании выявлено достоверное увеличение частоты повышенных уровней IgM с 7,6 % (95 %; ДИ = 2,2–13,0) до 32,6 % (95 %; ДИ = 23,0–42,2), IgG с 0 до 4,4 % (95 %; ДИ = 0,2–8,5) и ЦИК с 14,1 % (95 %; ДИ = 6,9–21,3) до 38,0 % (95 %; ДИ = 28,1–47,9).

Таблица 3

**Средние уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК  
при первом и втором обследовании, г/л**

| Маркер | Осень 2019                    | Весна 2020                    |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| IgA    | 2,1 (95 %; ДИ = 2,0–2,2)      | 2,6 (95 %; ДИ = 2,5–2,7)      |
| IgM    | 2,1 (95 %; ДИ = 1,9–2,3)      | 2,9 (95 %; ДИ = 2,5–3,3)      |
| IgG    | 14,1 (95 %; ДИ = 13,6–14,6)   | 16,5 (95 %; ДИ = 15,9–17,1)   |
| IgE    | 125,3 (95 %; ДИ = 66,5–184,1) | 147,7 (95 %; ДИ = 74,4–221)   |
| ЦИК    | 77,3 (95 %; ДИ = 65,1–89,5)   | 104,2 (95 %; ДИ = 91,3–117,1) |

Таблица 4

**Отношение шансов выявления повышенных уровней  
общих иммуноглобулинов М, G, Е и ЦИК при наличии  
и отсутствии активной герпесвирусной инфекции\***

| Параметр            | IgM                        | IgG                        | IgE                        | ЦИК                       |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Первое обследование | 4,6<br>(95 %; ДИ 0,9–22,5) | –                          | 1,2<br>(95 %; ДИ 0,3–4,4)  | 1,4<br>(95 %; ДИ 0,4–5,1) |
| Второе обследование | 1,6<br>(95 %; ДИ 0,6–4,1)  | 9,0<br>(95 %; ДИ 0,8–91,0) | 2,4<br>(95 %; ДИ 0,8–6,9)  | 0,5<br>(95 %; ДИ 0,2–1,2) |
| Суммарно            | 2,0<br>(95 %; ДИ 0,9–4,4)  | 1,8<br>(95 %; ДИ 0,8–4,1)  | 9,0<br>(95 %; ДИ 0,9–88,7) | 1,6<br>(95 %; ДИ 0,8–3,3) |

Примечание: \* – различия считались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) в том случае, если доверительный интервал не включал в себя 1.

Анализ изменения средних уровней общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК обнаружил статистически достоверное увеличение данных показателей (за исключением IgE) в весеннее время (табл. 3).

Для определения влияния реактивации исследуемых герпесвирусных инфекций на уровни общих иммуноглобулинов М, G, Е и ЦИК проведены расчёты отношения шансов выявления повышенных уровней указанных маркеров при наличии и отсутствии активной герпесвирусной инфекции (табл. 4). Результаты показали отсутствие статистически значимых отличий в сравниваемых группах как при первом, так и при втором обследовании.

Анализ корреляционной связи между уровнями специфических IgG к каждому из

исследуемых вирусов герпеса и общих IgG также не выявил какого-либо значимого взаимного влияния (модуль коэффициента корреляции  $r$  менее 0,3 – очень слабая связь).

Проведенное исследование показало, что в период с октября по апрель у 68,5 % доноров крови и ее компонентов выявлялись маркеры активной герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 или сочетанием данных возбудителей. В работах других авторов приводятся данные о более низкой частоте выявления указанных маркеров (0–30,2 %), что может быть обусловлено скрининговым характером обследования или его проведением в другое время года [17–19]. Настоящее исследование совпадает с периодом традиционного сезонного подь-

ема респираторных заболеваний, когда вероятность реактивации герпесвирусных инфекций наиболее высока [20]. Мониторинговое исследование с шагом в 6 месяцев позволило не только определить частоту выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций в динамике, но и проследить изменения показателей иммунного статуса обследованных, проанализировать вклад вирусспецифических антител в варьирование уровней общих иммуноглобулинов М и G и циркулирующих иммунных комплексов.

Показано, что в отдельных случаях продолжительность реактивации ВЭБ и ЦМВ-инфекции может достигать полугода, а равнозначная частота выявления реактиваций при первом и втором обследовании может свидетельствовать об одинаковой активности герпесвирусных инфекций в различные сезоны года. При этом снижение концентрации специфических IgG к исследуемым герпесвирусам через полгода после выявления маркеров активной инфекции дает основание предполагать, что ее рост происходит именно на фоне реактивации, поскольку отсутствие виремии даже при выделении вируса из слюны не сопровождается изменением уровней специфических IgG [21, 22].

Единичные случаи, когда IgG к ВПГ2 и ВГЧ6 не идентифицируются как на фоне выявления антигена и репродукции вирусов в культуре клеток, так и спустя полгода, с одной стороны, можно объяснить наличием иммуносупрессии, характерной для герпес-вирусов и описанной другими авторами [23, 24]. С другой – биологическими особенностями герпесвирусов, имеющими существенное антигенное сходство. На настоящий момент доказано сильное структурное сходство поверхностных гликопротеинов ВПГ1 и ВПГ2, а также ЦМВ, ВГЧ 6 и ВГЧ 7 [25–27].

Это может определять наличие перекрестных иммунологических реакций и требует использования высокоспецифичных маркеров для серодиагностики [22, 28, 29]. Поскольку в нашем исследовании у описываемых лиц общие иммунологические показатели (общие IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК) не выходили за нижние пределы референсных значений, судить о наличии у них иммуносупрессии не представляется возможным. Тем не менее отсутствие выработки специфических IgG на реактивацию ВГЧ6 было выявлено и в ходе других исследований [30], в связи с чем данная особенность требует дальнейшего углубленного изучения.

Необходимо также акцентировать внимание, что группу обследованных составили постоянные доноры крови и ее компонентов – лица, находящиеся под тщательным динамическим медицинским наблюдением (не реже одного раза в 2 месяца). Ни один из включенных в исследование не имел отводов от донорства по медицинским показаниям на протяжении предшествующего года и в течение полугода после завершения исследования. У всех 92 человек отсутствовали какие-либо клинические проявления инфекционной патологии и изменения в общем и биохимическом анализах крови. При этом в группе обследованных серопревалентность к исследуемым вирусам герпеса находилась в пределах значений, характерных для взрослого населения, полученных в других исследованиях: для ВПГ1 – 77–97,5 % [31], ВПГ2 – 16,3–21,2 % [32, 33], ВЭБ – 94–98,3 % [34, 35], ЦМВ – 53–93 % [34, 36], ВГЧ6 – 60–78,75 % [36, 37]. Таким образом, при стандартной для данной возрастной группы распространенности антител реактивация герпесвирусных инфекций у обследованных нами лиц протекала бессимптомно. Следова-



тельно, полученную частоту выявления маркеров активной инфекции (31,5 % при однократном обследовании и 68,5 % суммарно по результатам двух обследований) можно рассчитывать как частоту обнаружения бессимптомных форм активных герпесвирусных инфекций (реактиваций). Ранее отечественными исследователями было показано, что у детей острая первичная ВГЧ6-инфекция в 51–66 % протекает бессимптомно, что может быть связано с индивидуальными генетическими особенностями [16]. Наличие бессимптомных форм активных герпесвирусных инфекций определяет риск распространения возбудителей в разных группах населения и требует внедрения профилактических мероприятий. В частности, для службы крови в перечень таких мероприятий входят патогенредукция и лейкофильтрация [17, 38].

Помимо этого в исследовании установлено, что показатель серопревалентности не является постоянным и подвержен изменениям в одной и той же группе людей. Так, статистически незначимое снижение серопревалентности к ВПГ1, ВПГ2, ЦМВ, ВГЧ6 в весенний период сопряжено с уменьшением концентрации IgG к данным возбудителям у отдельных обследованных до значений, не определяемых используемыми методами лабораторной диагностики. ВЭБ-инфекция занимает особое положение, поскольку серопревалентность к ней в динамике с интервалом обследования в шесть месяцев не изменялась. Этот факт позволяет предположить, что для снижения серопревалентности ВЭБ требуется существенно больше времени, по сравнению с другими исследуемыми герпесвирусами. Вероятно, для значимого снижения концентрации специфических IgG у ряда пациентов недоста-

точно времени между двумя эпизодами реактивации данной инфекции [23, 39].

Оценка показателей гуморального иммунитета не выявила значимого влияния реактивации герпесвирусных инфекций на уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК. Это вполне логично, поскольку при реактивации латентной инфекции, протекающей без выраженных клинических проявлений и значимых изменений показателей общего и биохимического анализов крови, крайне редко специфические иммуноглобулины М достигают высоких значений, а рост концентрации специфических IgG незначителен или совсем отсутствует [23, 39]. Ранее было показано, что острая герпесвирусная инфекция у детей также не сопряжена с повышением уровней общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК [40, 41]. В исследовании иранских ученых выявлено отсутствие достоверных различий в содержании общего IgA в сыворотке крови пациентов с хроническим риносинуситом, который, как правило, имеет герпесвирусную природу, по сравнению с группой условно здоровых лиц [42]. В то же время в работе отечественных исследователей была обнаружена достоверная связь между наличием специфических IgM к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов и повышением уровня общих IgM у больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр. Однако именно для ВЭБ, а также для ЦМВ повышение специфических IgM не оказывало влияния на общие показатели. Также не было отмечено вклада специфических иммуноглобулинов G к ВПГ1, 2, ВЭБ и ЦМВ в изменение уровней общего IgG [43]. Повышение уровней ЦИК зафиксировано у больных рассеянным склерозом с реактивацией герпесвирусных инфекций, что в первую очередь указывает на

роль аутоиммунного компонента в развитии рассеянного склероза [44].

Выявленное в нашем исследовании достоверное увеличение средних уровней IgA, IgM, IgG и ЦИК весной 2020 г. указывает на более высокую распространенность острой инфекционной патологии в группе обследованных в этот период времени. Можно предположить, что такие изменения показателей сопряжены с сезонным ростом заболеваемости ОРВИ и гриппом или распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19 [45, 46].

### Выводы

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. В холодный период года у 68,5 % доноров крови и ее компонентов имеет место реактивация герпесвирусных инфекций (ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6), которая протекает бессимптомно и не влечет за собой значимых изменений в клиническом и биохимическом анализах крови. Частота реакций в осенние и весенние месяцы одинакова.

2. Каждый из исследуемых герпесвирусов при взаимодействии с организмом хозяина инициирует индивидуальные иммунные реакции: для ВПГ2 и ВГЧ6 характерно отсутствие выработки IgG на выявление маркеров активной инфекции, в то время как для ВПГ1, ВЭБ и ЦМВ происходит увеличение концентрации специфических IgG при реактивации инфекции с последующим ее снижением в течение полугода. Для всех исследуемых возбудителей, за исключением ВЭБ, концентрация IgG у отдельных лиц может снижаться до значений, не идентифицируемых используемыми методами лабора-

торной диагностики, что определяет изменение показателя серопревалентности. ВЭБ-инфекция является самой распространенной среди исследуемых нозологий (98,91 %) и характеризуется существенными иммунологическими отличиями, проявляющимися в отсутствии значимых изменений уровней специфических IgG при обследовании в динамике через шесть месяцев.

3. Не установлено какого-либо выраженного влияния реактивации герпесвирусных инфекций, протекающей бессимптомно и без значимых изменений клинического и биохимического анализов крови, на уровни общих иммуноглобулинов А, М, G, Е и ЦИК. Достоверное увеличение средних уровней IgA, IgM, IgG и ЦИК весной 2020 г. может являться следствием более высокой распространенности острой инфекционной патологии, в том числе гриппа, ОРВИ или новой коронавирусной инфекции COVID-19.

### Библиографический список

1. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Храмов Р.Р., Кувшинов И.А., Васильева Н.В. Оценка показателей иммунного ответа у больных с туберкулезом органов дыхания и оппортунистическими инфекциями. МедиАль 2020; 1 (25): 33–36.
2. Феклисова Л.В., Савицкая Н.А., Каражас Н.В., Бошьян Р.Е., Целитанова Е.Е. Клинико-лабораторная оценка обнаружения маркеров оппортунистических инфекций у детей, больных ОРЗ с обструкцией дыхательных путей. Детские инфекции 2008; 4: 13–17.
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Иванова М.Ю. Роль Эпштейна – Барр-вирусной инфекции и гепатитов В и С в патологии

печени. Вопросы вирусологии 2019; 64 (5): 215–220.

4. Соломай Т.В., Семененко Т.А. Вирусные гепатиты В, С и инфекционный мононуклеоз: эпидемиологическое сходство и различия. Вопросы вирусологии 2020; 65 (1): 27–34.

5. Голик О.О., Коннова Т.В., Суздальцев А.А. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпрометированных лиц в Самарской области. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье 2019; 6 (42): 78–84.

6. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Дадашева Н.Р., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Биомедицина (Баку) 2018; 1: 33–35.

7. Le J., Durand C.M., Agha I., Brenman D.C. Epstein-Barr virus and renal transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2017; 31 (1): 55–60.

8. Lancini D., Faddy H.M., Flower R., Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. Med J Aust 2014; 201 (10): 578–580.

9. Wen L., Qiu Y., Cheng S., Jiang X., Ma Y.P., Fang W., Wang W., Cui J., Ruan Q., Zhao F., Hu F., Luo M.H. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China J Med Virol 2018; 90 (3): 571–581.

10. Mogensen T.H., Melchjorsen J., Malmgaard L., Casola A., Paludan S.R. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. J Virol 2004; 78 (11): 5883–5890.

11. Jiang X.N., Yu B.H., Yan W.H., Lee J., Zhou X.Y., Li X.Q. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma features disrupted

antigen capture/presentation and hijacked T-cell. Oncoimmunology 2019; 9 (1): 1683346.

12. Christensen-Quick A., Massanella M., Frick A., Rawlings S.A., Spina C., Vargas-Meneses M., Schrier R., Nakazawa M., Anderson C., Gianella S. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with HIV despite early antiretroviral therapy. J Virol 2019; 93 (13): e00179–00219.

13. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. Здравоохранение Российской Федерации 2019; 63 (4): 186–192.

14. Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Гусева Л.Н., Вальтиц Н.Л., Чусов К.П. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. Детские инфекции 2018; 17 (4): 22–28.

15. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции 2020; 19 (2): 29–37.

16. Мелехина Е.В., Знойко О.О., Абрамов Д.Д., Музыка А.Д., Горелов А.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020; 9 (1): 78–87.

17. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каржас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошьян Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью 2020; 2: 135–142.

18. Линкевич Е.Е. Динамика циркуляции специфических сывороточных марке-

ров активной репликации герпесвирусной (HSV, CMV) инфекции в популяции населения Гомельского региона. Проблемы здоровья и экологии 2009; 1 (19): 94–96.

19. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Никитина Г.Ю., Калугина М.Ю., Ярош Л.В., Семененко Т.А. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20 (6): 33–38.

20. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Колбутова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражас Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. Детские инфекции 2020; 19 (3): 5–11.

21. Huang Y., Guo X., Song Q., Wang H., Yu H., Zhang Y., Qiao E., Xue W., Li X., Zhuang S., Wei F., Li T., Ge S., Wu T., Xia N., Zhang J. Cytomegalovirus Shedding in Healthy Seropositive Female College Students: A 6-Month Longitudinal Study. J Infect Dis 2018; 217 (7): 1069–1073.

22. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции 2020; 19 (2): 29–37.

23. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн – Барр-герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал 2018; 12 (21), 2: 170–177.

24. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Ротанов С.В., Амелина Е.А. Синхронная детекция серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций

человека. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 1: 35–40.

25. Lu G., Zhang N., Qi J., Li Y., Chen Z., Zheng C., Gao G.F., Yan J. Crystal structure of herpes simplex virus 2 gD bound to nectin-1 reveals a conserved mode of receptor recognition. J Virol 2014; 88 (23): 13678–13688.

26. Chou S., Marousek G.I. Homology of the envelope glycoprotein B of human herpesvirus-6 and cytomegalovirus. Virology 1992; 191 (1): 523–528.

27. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Архивъ внутренней медицины 2016; 1 (27): 13–19.

28. Liu T., Liu J.F., Yu H., Si G.J., Hu J., Li J. Production of a fragment of glycoprotein G of herpes simplex virus type 2 and evaluation of its diagnostic potential. Singapore Med J 2015; 56 (6): 346–352.

29. Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Z. Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation. J of IMAB 2018; 24 (3): 2186–2189.

30. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Ермакова Т.М., Тебеньков А.В. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Детские инфекции 2012; 1: 60–63.

31. Nasrallah G.K., Dargham S.R., Mollahammed L.I., Abu-Raddad L.J. Estimating seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among different Middle East and North African male populations residing in Qatar. J Med Virol 2018; 90 (1): 184–190.

32. Dargham S.R., Nasrallah G.K., Al-Absi E.S., Mohammed L.I., Al-Disi R.S., Nofal M.Y., Abu-Raddad L.J. Herpes simplex virus type 2 Seroprevalence among different national populations of Middle East and North African men. *Sex Transm Dis* 2018; 45 (7): 482–487.
33. Kucera P., Gerber S., Marques-Vidal P., Meylan P.R. Seroepidemiology of simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160 (1): 13–17.
34. Tuon F.F., Wollmann L.C., Pegoraro D., Gouveia A.M., Andrejow A.P., Schultz A.T., Gomes C.J., Novaes O.C., Salmória P.A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *J Infect Public Health* 2019; 12 (2): 289–291.
35. Pembrey L., Raynor P., Griffiths P., Chaytor S., Wright J., Hall A.J. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PloS One* 2013; 8 (11): e81881.
36. Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., Eigenberger K., Jäger U., Kipps T.J., Mannhalter C., Stilgenbauer S., Popow-Kraupp T. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (6): 497–506.
37. Politou M., Koutras D., Kaparos G., Valsami S., Pittaras T., Logothetis E., Panayiotakopoulos G., Kouskouni E. Seroprevalence of HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. *Virol J* 2014; 11: 153.
38. Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Гуляева А.А., Старкова О.Г., Абакаров Р.Р., Куликов С.М., Гапонова Т.В. Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови. *Гематология и трансфузиология* 2020; 3: 321–334.
39. Симонян Л.Г. Изменения уровня IgG вируса Эпштейна – Барр при использовании различных методов терапии при хронических обструктивных болезнях легких. *Медицинские новости* 2013; 6 (225): 92–94
40. Каражас Н.В., Феклисова Л.В., Семенов Т.А., Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Готвянская Т.П., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Косенчук В.В., Бошьян Р.Е. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. *Детские инфекции* 2019; 4: 5–11.
41. Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M., Gustafsson L., Näsman P., Blomberg M.T., Lilja G. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 438–444.
42. Aazami H., Seif F., Ghalebbaghi B., Mohebbi A., Ahmadi A., Bababeidarian P., ZinatEntezami K., Khoshmirsafa M., Ghalebbaghi S., Falak R. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Med J Islam Repub Iran* 2018; 32: 94.
43. Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марына С.А., Сидорова Ю.В., Синицына М.Н., Двирный В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е. Сравнительный анализ серологических маркёров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у первичных больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой. *Вопросы вирусологии* 2018; 4: 171–176.
44. Гончарова З.А., Беловолова Р.А., Мегерян В.А. Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (1): 126–132.

45. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение 2020; 7 (1): 6–26.

46. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Степанова Т.Ф., Шаруха Г.В., Летушев А.Н., Фольме А.Я., Шепоткова А.А., Лялина Л.В., Смирнов В.С., Степанова К.Б., Панина Ц.А., Сидоренко О.Н., Иванова Н.А., Смирнова С.С., Мальченко И.Н., Охотникова Е.В., Стахова Е.Г., Тоголян А.А. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2020; 97 (5): 392–400.

## REFERENCES

1. Sobchak D.M., Volsky N.E., Kbramov R.R., Kuwshinov I.A., Vasilieva N.V. Evaluation of immune response indicators in patients with respiratory tuberculosis and opportunistic infections. *Zhurnal Meditsiny* 2020; 1 (25): 33–36 (in Russian).
2. Feklisova L.V., Savitskaya N.A., Karazhas N.V., Boshyan R.E., Tselipanova E.E. Clinical and laboratory assessment of detection of markers of opportunistic infections in children with acute respiratory infections with airway obstruction. *Detskije infekcii* 2008; 4: 13–17 (in Russian).
3. Solomay T.V., Semenenko T.A., Ivanova M.Yu. Role of Epstein-Barr virus infection and hepatitis B and C in liver pathology. *Voprosy virusologii* 2019; 64 (5): 215–220 (in Russian).
4. Solomay T.V., Semenenko T.A. Viral hepatitis B, C and infectious mononucleosis: epidemiological similarities and differences. *Voprosy virusologii* 2020; 65 (1): 27–34 (in Russian).
5. Golik O.O., Konnova T.V., Suzdaltsev A.A. Clinical and laboratory characteristics of cytomegalovirus infection in immunocompromised individuals in the Samara region. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitacija, vrachbizdorov'e* 2019; 6 (42): 78–84 (in Russian).
6. Akhmedov Yu.A., Dadasheva H.R., Dadasheva H.R., Javadzadeh S.H., Mammadov M.K., Magamedli A.Yu. Seropositivity against the herpes simplex virus among cancer patients and healthy individuals living in Azerbaijan. *Biomedicina (Baku)* 2018; 1: 33–35 (in Russian).
7. Le J., Durand C.M., Agba I., Brennan D.C. Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2017; 31 (1): 55–60.
8. Lancini D., Faddy H.M., Flower R., Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust* 2014; 201 (10): 578–580.
9. Wen L., Qiu Y., Cheng S., Jiang X., Ma Y.P., Fang W., Wang W., Cui J., Ruan Q., Zhao F., Hu F., Luo M.H. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China. *J Med Virol* 2018; 90 (3): 571–581.
10. Mogensen T.H., Melchjorsen J., Malmgaard L., Casola A., Paludan S.R. Suppression of proinflammatory cytokine expression by herpes simplex virus type 1. *J Virol* 2004; 78 (11): 5883–5890.
11. Jiang X.N., Yu B.H., Yan W.H., Lee J., Zhou X.Y., Li X.Q. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma features disrupted antigen capture/presentation and hijacked T-cell. *Oncoimmunology* 2019; 9 (1): 1683346.
12. Christensen-Quick A., Massanella M., Frick A., Rawlings S.A., Spina C., Vargas-Meneses M., Schrier R., Nakazawa M., Anderson C., Gianella S. Subclinical cytomegalovirus DNA is associated with CD4 T cell activation and impaired CD8 T cell CD107a expression in people living with

HIV despite early antiretroviral therapy. *J Virol* 2019; 93 (13): e00179–00219.

13. Solomay T.V. Long-term dynamics of morbidity and territorial distribution of infectious mononucleosis. *Zdravoobranenie Rossijskoj Federacii* 2019; 63 (4): 186–192 (in Russian).

14. Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Guseva L.N., Waltz N.L., Chusov K.P. Active herpesvirus infection in young children. *Detskie infekcii* 2018; 17 (4): 22–28 (in Russian).

15. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical significance of virological methods for verifying the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie infekcii* 2020; 19 (2): 29–37.

16. Melekhina E.V., Znojko O.O., Abramov D.D., Muzyka A.D., Gorelov A.V. On the formation of asymptomatic forms of infection caused by the human herpes virus 6A/B in children. *Infekcionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2020; 9 (1): 78–87 (in Russian).

17. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Boshyan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Assessment of the risk of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'ju* 2020; 2: 135–142 (in Russian).

18. Linkevich E.E. Dynamics of circulation of specific serum markers of active replication of herpesvirus (HSV, CMV) infection in the population of the Gomel region. *Problemy zdorov'ja i jekologii* 2009; 1 (19): 94–96 (in Russian).

19. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Nikitina G.Yu., Kalugina M.Yu., Yarosh L.V., Semenenko T.A. Identification of markers of opportunistic infections and viral hepatitis in oncohematological patients. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2015; 20 (6): 33–38 (in Russian).

20. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Oleynikova D.Yu., Karazhas N.V. The Role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal increase in the incidence of upper respiratory tract infections. *Detskie infekcii* 2020; 19 (3): 5–11 (in Russian).

21. Huang Y., Guo X., Song Q., Wang H., Yu H., Zhang Y., Qiao E., Xue W., Li X., Zhuang S., Wei F., Li T., Ge S., Wu T., Xia N., Zhang J. Cytomegalovirus Shedding in Healthy Seropositive Female College Students: A 6-Month Longitudinal Study. *J Infect Dis* 2018; 217 (7): 1069–1073.

22. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical significance of virological methods for verifying the etiology of infectious mononucleosis. *Detskie infekcii* 2020; 19 (2): 29–37 (in Russian).

23. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Algorithm of clinical, immunological and laboratory diagnostics of atypical chronic active Epstein-Barr herpesvirus infection. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal* 2018; 12 (21): 170–177 (in Russian).

24. Mardanly S.G., Arsenyeva V.A., Mardanly S.S., Rotanov S.V., Amelina E.A. Synchronous detection of serological markers of major human herpesvirus infections. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2018; 1: 35–40 (in Russian).

25. Lu G., Zhang N., Qi J., Li Y., Chen Z., Zheng C., Gao G.F., Yan J. Crystal structure of herpes simplex virus 2 gD bound to nectin-1 reveals a conserved mode of receptor recognition. *J Virol* 2014; 88 (23): 13678–13688.

26. Chou S., Marousek G.I. Homology of the envelope glycoprotein B of human herpesvirus-6 and cytomegalovirus. *Virology* 1992; 191 (1): 523–528.

27. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Mod-

ern concepts of infection caused by human herpes virus type 6. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2016; 1 (27): 13–19 (in Russian).

28. Liu T., Liu J.F., Yu H., Si G.J., Hu J., Li J. Production of a fragment of glycoprotein G of herpes simplex virus type 2 and evaluation of its diagnostic potential. *Singapore Med J* 2015; 56 (6): 346–352.

29. Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Z. Use of Immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of primary EBV infection and reactivation. *J of IMAB* 2018; 24 (3): 2186–2189.

30. Kalugina M.Yu., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Boshyan R.E., Ermakova T.M., Tebenkov A.V. Relevance of diagnosis of infection caused by human herpes virus type 6. *Detskiefekcii* 2012; 1: 60–63 (in Russian).

31. Nasrallah G.K., Dargham S.R., Mohammed L.I., Abu-Raddad L.J. Estimating seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among different Middle East and North African male populations residing in Qatar. *J Med Virol* 2018; 90 (1): 184–190.

32. Dargham S.R., Nasrallah G.K., Al-Absi E.S., Mohammed L.I., Al-Disi R.S., Nofal M.Y., Abu-Raddad L.J. Herpes simplex virus type 2 Seroprevalence among different national populations of Middle East and North African men. *Sex Transm Dis* 2018; 45 (7): 482–487.

33. Kucera P., Gerber S., Marques-Vidal P., Meylan P.R. Seroepidemiology of simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160 (1): 13–17.

34. Tuon F.F., Wollmann L.C., Pegoraro D., Gouveia A.M., Andrejow A.P., Schultz A.T., Gomes C.J., Novaes O.C., Salmória P.A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue

donors in Brazil. *J Infect Public Health* 2019; 12 (2): 289–291.

35. Pembrey L., Raynor P., Griffiths P., Chaytor S., Wright J., Hall A.J. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PloS One* 2013; 8 (11): e81881.

36. Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., Eigenberger K., Jäger U., Kipps T.J., Mannhalter C., Stilgenbauer S., Popow-Kraupp T. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2009; 39 (6): 497–506.

37. Politou M., Koutras D., Kaparos G., Valsami S., Pittaras T., Logothetis E., Panayiotakopoulos G., Kouskouni E. Seroprevalence of HHV-6 and HHV-8 among blood donors in Greece. *Virol J* 2014; 11: 153.

38. Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Gulyaeva A.A., Starkova O.G., Abakarov R.R., Kulikov S.M., Gaponova T.V. System of measures ensuring the safety of transfusions of blood components. *Gematologija i transfuziologija* 2020; 3: 321–334 (in Russian).

39. Simonyan L.G. Changes in the IgG level of Epstein-Barr virus when using various methods of therapy for chronic obstructive pulmonary diseases. *Medicinskie novosti* 2013; 6 (225): 92–94 (in Russian).

40. Karazhas N.V., Feklisova L.V., Semenenko T.A., Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Gotyanskaya T.P., Veselovsky P.A., Lysenkova M.Yu., Kosenchuk V.V., Boshyan R.E. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children of the North-Eastern regions of Russia. *Detskie infekcii* 2019; 4: 5–11 (in Russian).

41. Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M., Gustafsson L., Näsman P., Blomberg M.T., Lilja G. Does early EBV infection protect against



IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 438–444.

42. Aazami H., Seif F., Ghalebbaghi B., Mohebbi A., Ahmadi A., Babaeidarian P., Zinat Entezami K., Khoshmirsafa M., Ghalebbaghi S., Falak R. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Med J Islam Repub Iran* 2018; 32: 94.

43. Chernova N.G., Tikhomirov D.S., Soboleva N.P., Maryina S.A., Sidorova Yu.V., Sinitsyna M.N., Dvirnyk V.N., Kulikov S.M., Tupoleva T.A., Zvonok E.E. Comparative analysis of serological markers of herpesvirus infections and quantitative immunoglobulinopathies in primary patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Voprosy virusologii* 2018; 4: 171–176 (in Russian).

44. Goncharova Z.A., Belovolova R.A., Megeryan V.A. Clinical and immunological features of multiple sclerosis against the background of reactivation of persistent herpesvirus infection. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* 2018; 14 (1): 126–132 (in Russian).

45. Danilova I.A. Morbidity and mortality from COVID-19. The issue of data comparability. *Demograficheskoe obozrenie* 2020; 7 (1): 6–26 (in Russian).

46. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Stepanova T.F., Sharukho G.V., Letyushev A.N., Vollmer A.Ya., Shepotkova A.A., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Stepanova K.B., Panina T.S.A., Sidorenko O.N., Ivanova N.A., Smirnova S.S., Malchenko I.N., Okhotnikova E.V., Stakhova E.G., Totolyan A.A. Distribution of seroprevalence to SARS-Cov-2 among residents of the Tyumen Region in the Epidemic period COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii* 2020; 97 (5): 392–400 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 22.11.2020

УДК 619:615.357:636.933.2

DOI: 10.17816/pmj38164-71

## ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

*Л.М. Рзакулиева, А.Э. Гаджизаде\**

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева,  
г. Баку, Азербайджан*

## FEATURES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN INFERTILE WOMEN WITH HYPERTHYROIDISM

*L.M. Rzakulieva, A.E. Hajizade\**

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan*

---

**Цель.** Изучение особенностей репродуктивной функции у женщин фертильного возраста с бесплодием и гиперфункцией щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 148 женщин фертильного возраста. Для сравнения показателей, полученных специальными методами, в контрольную группу были включены данные лабораторно-инструментального обследования 30 небеременных женщин репродуктивного возраста. Репродуктивная функция была оценена у 118 женщин с гипертиреозом: у 58 ретроспективно (группа I) и у 60 – проспективно (группа II); контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Гормональные исследования выполнены радиоиммунными и иммуноферментными методами на автоматическом анализаторе Cobas Core (Hoffmann La Roche, Швейцария), а также DPStect-системами на анализаторе Immulite (США). УЗИ щитовидной железы выполнено линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитан по формуле Бруно.

**Результаты.** Для женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, характерно снижение овариального резерва, что проявляется достоверным повышением уровня ФСГ ( $14,1 \pm 3,1$  МЕ/л,  $p < 0,05$ ) и снижением уровня ингибина В ( $35,9 \pm 12,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). У 47,7 % женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, встречается уменьшение объема яичников и достоверное снижение среднего числа антральных фолликулов нормальных размеров ( $4,34 \pm 1,56$ ,  $p < 0,05$ ).

---

© Рзакулиева Л.М., Гаджизаде А.Э., 2021

тел. +7 945 576 217 80

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Рзакулиева Л.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства-гинекологии; Гаджизаде А.Э. (\*контактное лицо) – акушер-гинеколог, диссертант кафедры акушерства-гинекологии].

© Rzakulieva L. M., Hajizade A.E., 2021

tel. +7 945 576 217 80

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Rzakulieva L. M. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Hajizade A.E. (\*contact person) – obstetrician-gynecologist, candidate for a degree of Department of Obstetrics and Gynecology].

**Выводы.** На основании полученных результатов можно полагать, что при диффузном токсическом зобе имеют место не только функциональные нарушения (метаболизм гормонов репродуктивной системы), но и глубокие органические изменения в структуре яичников, что приводит к быстрому подавлению их функций. В случаях развития заболеваний щитовидной железы клиническое проявление этих изменений – преждевременная и ранняя менопауза.

**Ключевые слова.** Гипертиреоз, болезнь Грейвса, бесплодие, нарушения менструального цикла, олигоменорея, гипоменорея, снижение овариального резерва, уменьшение объема яичников.

**Objective.** The aim was to study the characteristics of reproductive function in women of fertile age with infertility and hyperfunction of the thyroid gland.

**Materials and methods.** The object of the study was 148 women of fertile age. To compare the indicators obtained by special methods, the control group included the indicators of laboratory and instrumental examination of 30 non-pregnant women of reproductive age. Reproductive function was evaluated in 118 women with hyperthyroidism: 58 retrospectively (group I) and 60 prospectively (group II); the control group consisted of 30 healthy women of reproductive age. Hormonal studies were performed by radioimmune and enzyme immunoassay methods using the automatic analyzer "Cobb" ("Hoffmann La Roche", Switzerland), as well as DPS test systems – the analyzer "Immulite" (USA). Ultrasound of the thyroid gland was performed by a linear sensor with a frequency of 7.5 MHz. The volume of the thyroid gland was calculated according to the Bruno formula.

**Results.** For women of fertile age with hyperthyroidism, a decrease in ovarian reserve is characteristic that is manifested by a significant increase in FSH level ( $14.1 \pm 3.1$  IU / L,  $p < 0.05$ ), and a decrease in inhibin B level ( $35.9 \pm 12.7$  pg / ml,  $p < 0.05$ ). In 47.7 % of women of fertile age with hyperthyroidism, there is a decrease in ovarian volume and a significant reduction in the average number of antral follicles of normal size ( $4.34 \pm 1.56$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Based on the results obtained, it can be assumed that in diffuse toxic goiter there are not only functional disorders (metabolism of hormones of the reproductive system), but also deep organic changes in the structure of the ovaries that leads to a rapid suppression of their functions. In cases of thyroid diseases, the clinical manifestation of these changes is premature and early menopause.

**Keywords.** Hyperthyroidism, Graves' disease, infertility, menstrual irregularities, oligomenorrhea, hypomenorrhea, decreased ovarian reserve, decreased ovarian volume.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы – одни из распространенных эндокринных заболеваний. У женщин, по сравнению с мужчинами, они встречаются в 10–17 раз чаще [1, 2]. В последние годы вопросы взаимосвязи функций щитовидной железы и репродуктивной системы вызывают большой интерес. Однако большинство исследований в этой области посвящены изучению проблемы гипотиреоза как причины нарушения фертильности, а состояние репродуктивной системы у женщин с гипертиреозом изучено недостаточно [3].

В структуре эндокринных патологий у женщин репродуктивного возраста заболевания щитовидной железы занимают первое место [4]. У женщин с функциональными нарушениями щитовидной железы наблюдается рост числа выкидышей и мертворождений [5]. Однако на практике в репродуктивной медицине либо неверно оценивается роль функции щитовидной железы в менструальном цикле и в диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции, либо встречается необоснованное назначение тиреоидных гормонов женщинам с ненарушенной функцией щитовидной железы, что связано с отсутствием системного подхода

к восстановлению репродуктивной функции с учетом патологии щитовидной железы [6, 7]. У женщин, страдающих бесплодием, проблемы, касающиеся реальной структуры и частоты встречаемости патологий щитовидной железы, а также роли различных вариантов патологии щитовидной железы среди причин нарушения репродуктивной функции, продолжают обсуждаться [8].

По данным ряда исследований, у женщин с различными нарушениями функций щитовидной железы в 86 % случаев встречается патология репродуктивной системы. Учитывая схожесть регулируемости репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, возможна идентичность этиологических факторов, которые приводят к нарушению [9, 10].

Сообщения исследователей о частоте и характере нарушений репродуктивной системы у женщин на фоне заболеваний щитовидной железы противоречивы. По данным разных авторов, при диффузном токсическом зобе частота нарушений менструального цикла варьируется от 15 до 75 % [11, 12]. При гипертиреозе характер этих нарушений может сильно различаться – от гиперполименореи и метrorрагии до вторичной аменореи. Схожие изменения менструального цикла и репродуктивной функции можно диагностировать и при гипотиреозе щитовидной железы.

Таким образом, у женщин, страдающих бесплодием, изучение структуры и частоты нарушений функции щитовидной железы как с научной, так и практической точки зрения не теряет своей актуальности.

*Цель исследования* – изучение особенностей репродуктивной функции у женщин фертильного возраста с бесплодием и гиперфункцией щитовидной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 148 женщин фертильного возраста.

С целью сравнения показателей, полученных специальными методами, в контрольную группу были включены данные лабораторно-инструментального обследования 30 небеременных женщин репродуктивного возраста.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ менструального цикла и характер нарушения его ритма у женщин с диагностированной гиперфункцией щитовидной железы и дисфункцией репродуктивной системы, поступивших в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы им. академика М. Миргасимова, а также результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования, которые позволяют характеризовать репродуктивную функцию. Эти пациенты были включены в I основную группу.

На втором этапе проведен проспективный анализ 58 пациенток с диффузным токсическим зобом и сопутствующей гинекологической патологией, обратившихся в отделение акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы им. академика М. Миргасимова. Эти женщины составили II основную группу (табл. 1).

Гормональные исследования выполнены радиоиммунным и иммуноферментным методами на автоматическом анализаторе Cobas Core (Hoffmann La Roche, Швейцария), а также DPStest-системами на анализаторе Immulite (США).

Проведены исследования гормонов в одном из менструальных циклов: ранняя фолликулярная фаза (3–5-й день менструального

Таблица 1

**Объем и структура проведенного исследования**

| Группа      | Тип и объем исследования                                                                                                                    | Методы исследования                    | Количество, абс. |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| Контрольная | Здоровые женщины репродуктивного возраста, прошедшие обследование в отделении акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы | Ретроспективный и проспективный анализ | 30               |
| I           | Женщины, наблюдавшиеся в отделении эндокринологии Республиканской клинической больницы                                                      | Ретроспективный анализ                 | 58               |
| II          | Женщины, наблюдавшиеся в отделении акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы                                            | Проспективный анализ                   | 60               |
| Всего       |                                                                                                                                             |                                        | 148              |

цикла) – определены уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), пролактина (Прл). Функциональное состояние щитовидной железы оценено на основании уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4), свободного трийодтиронина (fT3), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). В середине лютеиновой фазы определен уровень прогестерона (Пр).

УЗИ щитовидной железы выполнено линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитан по формуле Бруно. Объем щитовидной железы равен сумме объемов ее долей, которая определяется по следующей формуле:  $L \times B \times D \times 0,479$ ; где L – длина доли (краниокаудальный размер) B – ширина доли (размер справа налево), D – толщина доли (переднезадний размер), 0,479 – коэффициент эллипсоидности. Объем щитовидной железы более 18 мл считали увеличенным.

Все цифровые показатели, полученные в процессе исследования, статистически обработаны с учетом современных рекомендаций с помощью программы Statistica 5.0 (StatSoft, США). С целью сравнения количе-

ственных показателей использован *t*-критерий Стьюдента, а для определения различия между непараметрическими показателями применен *U*-критерий Манна – Уитни.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Средний возраст женщин контрольной группы составил  $29,8 \pm 7,8$  г, I основной группы –  $31,6 \pm 3,7$  г, II основной группы –  $30,8 \pm 6,5$  г. Средний клинический возраст проявления диффузного токсического зоба в I основной группе составил  $28,5 \pm 6,7$  г, во II основной группе –  $29,7 \pm 5,4$  г. Длительность заболеваемости диффузным токсическим зобом в I и II группах составила  $31,8 \pm 3,2$  и  $30,4 \pm 3,4$  месяцев соответственно. В I группе диффузное увеличение щитовидной железы встречалось у 91,7 %, во II – у 88,6 %. Смешанный токсический зоб в I группе обнаружен у 8,3 %, во II – у 11,4 %. У женщин группы контроля увеличения щитовидной железы не наблюдалось. Средний объем щитовидной железы в I и II группах составил  $29,8 \pm 1,2$  и  $29,4 \pm 1,5$  мл соответственно. В 16 (27,5 %) случаев в I группе и в 17 (28,3 %) – во II зоб не выявлен.

Анализ нарушений менструального цикла в каждой группе показал, что до развития диффузного токсического зоба у большинства женщин менархе, регулярность месячных, цикл менструаций, длительность месячных кровотечений были в пределах нормы. Клиническое проявление диффузного токсического зоба сопровождалось нарушением менструального цикла у 28 (48,3 %) женщин в I группе и у 39 (65,0 %) – во II. В структуре нарушений менструального цикла преобладали олигоменорея и гипоменорея. Так, олигоменорея встречалась у 7 (25,0 %) и 8 (20,5 %) пациенток, а гипоменорея у 6 (21,4 %) и 13 (33,3 %) женщин в I и II группах соответственно. Преждевременная и ранняя менопауза отмечались в 5 (17,9 %) и 8 (20,5 %) случаев соответственно. Полименорея отмечалась у 5 (17,9 %) и 6 (15,4 %), гиперменорея – у 3 (10,7 %) и 5 (12,8 %), аменорея – у 1 (3,6 %) и 1 (2,6 %) пациенток в I и II группе соответственно.

В литературе данные о частоте и характере нарушений менструального цикла носят достаточно противоречивый характер. По данным литературы последних лет, на фоне диффузного токсического зоба отмечается более высокая частота распространения нарушений менструального цикла. Наши данные свидетельствуют о частой встречаемости нарушений менструального цикла на фоне диффузного токсического зоба, особенно часто встречается олиго- и гипоменорея. Вероятно, отмеченные нарушения связаны с изменениями в метаболизме эстрогенов, андрогенов и гонадотропинов, что тесно связано с изменениями уровней гормонов щитовидной железы.

Гормональные параметры, которые выражают функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, представлены в табл. 2. Как видим, концен-

трация ФСГ в плазме крови значительно возрастает, достигая  $13,6 \pm 3,1$  МЕ/мл, а количество ингибина В снижается до  $36,3 \pm 5,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), что позволяет предположить наличие тенденции к снижению овариального резерва у обследованных женщин. В сравнении с группой контроля у женщин с диффузным токсическим зобом выявлена высокая концентрация ЛГ, Е2 и тестостерона. Полученные результаты объясняют частоту нарушений менструального цикла на фоне тиреотоксикоза.

Таблица 2

**Уровни некоторых гормонов  
в плазме крови**

| Показатель               | II группа<br>(проспективная),<br>$n = 60$ | Контрольная<br>группа,<br>$n = 30$ |
|--------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| ЛГ, МЕ/мл                | $12,3 \pm 1,9^*$                          | $7,5 \pm 0,6$                      |
| ФСГ, МЕ/мл               | $14,1 \pm 3,1^{**}$                       | $7,6 \pm 0,3$                      |
| Е2, пкмоль/л             | $379 \pm 32,6^{**}$                       | $192 \pm 36,2$                     |
| Тестостерон,<br>нмоль/мл | $2,22 \pm 0,3^*$                          | $1,8 \pm 0,2$                      |
| Прл, мМЕ/л               | $388,7 \pm 18,6$                          | $353,2 \pm 14,5$                   |
| Кортизол,<br>нмоль/л     | $388,7 \pm 18,6$                          | $353,2 \pm 14,5$                   |
| Ингибин В,<br>пг/мл      | $35,9 \pm 12,7^{**}$                      | $67,6 \pm 11,7$                    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы, \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с показателями контрольной группы.

У пациентов с диффузным токсическим зобом уровень ингибина В в плазме крови представлен в табл. 3. Выявлено, что у 44 (73,3 %) пациенток основной группы уровень этого показателя был снижен. В контрольной группе аналогичный уровень ингибина В отмечался почти в два раза реже – у 33,3 % женщин. При этом высокий уровень анализируемого гормона обнаружен лишь в контрольной группе (в 30,0 % случаев).

Таблица 3

**Уровень ингибина В у пациенток с диффузным токсическим зобом**

| Уровень ингибина В | II группа (проспективная), $n = 60$ |       | Контрольная группа, $n = 30$ |      |
|--------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------|------|
|                    | абс.                                | %     | абс.                         | %    |
| 0–40               | 44*                                 | 73,3* | 10                           | 33,3 |
| 40–100             | 11                                  |       | 11                           |      |
| > 100              | –                                   | –     | 9                            | 30,0 |

Примечание: \*  $p < 0,05$  в сравнении с показателями группы контроля.

Результаты эхографии яичников, представленные в табл. 4, показали, что в исследуемой группе среднее число антральных фолликулов с диаметром 2–10 мм по сравнению с данными контрольной группы было статистически ниже –  $4,34 \pm 1,56$  и  $6,6 \pm 1,44$  соответственно. В группе пациенток с диффузным токсическим зобом средний объем яичников хотя и был несколько снижен ( $6,18 \pm 2,24$  см<sup>3</sup>), но различие с показателем контрольной группы ( $6,3 \pm 1,2$  см<sup>3</sup>) не было статистически достоверным ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

**Ультразвуковая характеристика яичников у пациенток с диффузным токсическим зобом**

| Показатель                                      | Основная группа, $n = 118$ | Контрольная группа, $n = 30$ |
|-------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Объем яичников, см <sup>3</sup>                 | $6,18 \pm 2,24$            | $6,3 \pm 1,2$                |
| Число антральных фолликулов с диаметром 2–10 мм | $4,34 \pm 1,56^*$          | $6,8 \pm 2,7$                |

Примечание: \*  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы.

При анализе объема яичников почти у половины обследованных пациенток –

47,7 % – встречалось уменьшение его размеров, в контрольной группе такое уменьшение объема яичников отмечалось лишь в 11,7 % случаев. У пациенток с диффузным токсическим зобом нормальные показатели объема яичников в сравнении с данными контрольной группы (77,3 %) выявлялись почти в два раза реже (39,8 %) (табл. 5).

Таблица 5

**Объем яичников у пациенток с диффузным токсическим зобом**

| Объем яичников, см <sup>3</sup> | Основная группа ( $n = 118$ ), % | Контрольная группа ( $n = 30$ ), % |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| < 5                             | 47,7*                            | 11,7                               |
| 5–10                            | 39,8*                            | 77,3                               |
| > 10                            | 12,5                             | 11                                 |

Примечание: \*  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно полагать, что при диффузном токсическом зобе имеют место не только функциональные нарушения (метаболизм гормонов репродуктивной системы), но и глубокие органические изменения в структуре яичников, что приводит к быстрому подавлению их функций. В случае развития заболеваний щитовидной железы клиническое проявление этих изменений – преждевременная или ранняя менопауза.

**Выводы**

1. У женщин фертильного возраста на фоне диффузного токсического зоба клинические проявления нарушений менструального цикла встречаются в 48,3 % случаев, при этом чаще отмечаются олигоменорея и гипоменорея (25,0 и 21,4 % соответственно).

2. Для женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, характерно снижение овариального резерва, что проявляется достоверным повышением уровня ФСГ ( $14,1 \pm 3,1$  МЕ/л,  $p < 0,05$ ) и снижением уровня ингибина В ( $35,9 \pm 12,7$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

3. У 47,7 % женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, встречается уменьшение объема яичников и достоверное снижение среднего числа антральных фолликулов нормальных размеров ( $4,34 \pm 1,56$ ,  $p < 0,05$ ).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Melmed Sh., Koenig R., Rosen C., Auchus R., Goldfine A.* Williams Textbook of Endocrinology – 14th edition. Elsevier Health Sciences 2016; 1936.

2. *Никонова Л.В., Давыдчик Э.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И.* Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016; 1: 82–87.

3. *Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др.* Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2009; 2 (5): 51–57.

4. *Перминова С.Г.* Нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией щитовидной железы Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М. 2005; 231–246.

5. *Татарчук Т.Ф., Олейник В.А., Мамонова Т.О.* Репродуктивная система женщин и нарушения функции щитовидной железы.

Вестник ассоциации акушеров-гинекологов Украины 2000; 4: 16–23.

6. *Poppe K., Velkeniers B.* Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 153–165.

7. *Karaca N., Akpak Y.K.* Thyroid disorders and fertility. International Journal of Research in Medical Sciences 2015 Jun; 3 (6): 1299–1304.

8. *Nemade T.S., Momin A.A., Naik S.P.* The Association of Thyroid Profile with Primary Infertility in Females. International Journal of Health Sciences & Research 2012; 1 (2): 90–94.

9. *Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K.* Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 861–873.

10. *Перминова С.Г.* Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2011; 4 (7): 44–50.

11. *Linardi A., Michou E., Kakoulidis I., Pappa A.* Resistant Thyrotoxicosis due to Graves' Disease in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. Cureus 2018; 10 (8): 3232.

12. *Климов В.С., Абатурова Л.О., Любимая Д.Р.* Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы. Молодой ученый 2017; 14–2 (148): 22–25.

### REFERENCES

1. *Melmed Sh., Koenig R., Rosen S., Auchus R., Goldfine A.* Williams Textbook of Endocrinology – 14th edition. Elsevier Health Sciences 2016; 1936

2. *Nikonova L.V., Davydbik E.V., Tishkovskiy S.V., Gadomskaya V.I.* Thyroid disease and pregnancy. Part I. Autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis during



pregnancy: modern principles of diagnosis and treatment. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2016; 1: 82–87 (in Russian).

3. Kashirova T.V., Fadeyev V.V., Perminova S.G. *i dr.* Features of reproductive function in women with Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2009; 2 (5): 51–57 (in Russian).

4. Perminova S.G. Reproductive disorders in women with thyroid pathology. *Besplodnyj brak. Sovremennye podbody k diagnostike i lecheniju* M. 2005: 231–246 (in Russian).

5. Tatarchuk T.F., Oleynik V.A., Mamonova T.O. Women's reproductive system and thyroid dysfunction. *Vestnik asociacii akusherov-ginekologov Ukrainy* 2000; 4: 16–23 (in Russian).

6. Poppe K., Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 153–165.

7. Karaca N., Akpak Y.K. Thyroid disorders and fertility. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2015; 3 (6): 1299–1304.

8. Nemade T.S., Momin A.A., Naik S.P. The Association of Thyroid Profile with Primary In-

fertility in Females. *International Journal of Health Sciences & Research* 2012; 1 (2): 90–94.

9. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 861–873.

10. Perminova S.G. Patologiya shhitovidnoj zhelezy u zhenshin s besplodiem. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2011; 4 (7): 44–50 (in Russian).

11. Linardi A., Michou E., Kakoulidis I., Pappa A. Resistant Thyrotoxicosis due to Graves' Disease in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2018; 10 (8): 3232.

12. Klimov V.S., Abaturova L.O., Lyubimaya D.R. Reproductive dysfunction in thyroid pathology. *Molodoy uchenyy* 2017; 14-2 (148): 22–25 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 10.11.2020

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

---

УДК 616.1/8-084:613.71

DOI: 10.17816/pmj38172-86

## МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ И ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Б.В. Головской, М.Д. Берг, И.А. Булатова, Е.И. Воронова\*, Я.Б. Ховаева**

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

## MUSCULAR SYSTEM IN MAINTAINING HEALTH AND PREVENTING CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

**B.V. Golovskoy, M.D. Berg, I.A. Bulatova, E.I. Voronova\*, Ya.B. Khovaeva**

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

По данным ВОЗ, хронические неинфекционные заболевания являются ведущей причиной преждевременной смерти. В данном обзоре рассмотрены эволюция изучения и современные взгляды отечественных и зарубежных авторов на роль скелетных мышц в поддержании здоровья и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. Дано представление о нервных и рефлекторных влияниях с работающих мышц как на отдельные органы, так и на организм в целом. Описана роль миокинов – специфических белков, вырабатываемых скелетными мышцами, способными оказывать значительное влияние на состояние многих органов и систем.

**Ключевые слова.** Хронические неинфекционные заболевания, мышечная система, кинезофилия, миокины, регуляция.

---

© Головской Б.В., Берг М.Д., Булатова И.А., Воронова Е.И., Ховаева Я.Б., 2021

тел. +7 (342) 236 86 21

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Головской Б.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Берг М.Д. – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии; Воронова Е.И. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Ховаева Я.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины].

© Golovskoy B.V., Berg M.D., Bulatova I. A., Voronova E.I., Khovaeva Ya.B., 2021

tel. +7 (342) 236 86 21

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Golovskoy B.V. – MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine; Berg M.D. – MD, PhD, Professor, Department of Normal Physiology; Bulatova I.A. – MD, PhD, Head of Department of Normal Physiology; Voronova E.I. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine; Khovaeva Ya.B. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Family Medicine].

Chronic non-infectious diseases are the leading cause of premature death according to the WHO data. This review considers the evolution of studying and modern views of domestic and foreign authors on the role of skeletal muscles in maintaining health and preventing chronic non-infectious diseases. An idea regarding the nervous and reflex influence from the working muscles on both individual organs and the body as a whole is presented. The role of myokines, specific proteins produced by skeletal muscles, capable of influencing the state of many organs and systems, is described.

**Keywords.** Chronic non-infectious diseases, muscular system, kinesophilia, myokines, regulation.

По данным статистического доклада ВОЗ (2017), каждый год в мире от хронических неинфекционных заболеваний умирают 40 млн человек, что составляет 70 % всех случаев смерти, при этом 17 млн из них происходят в возрасте до 70 лет и являются преждевременными. Отмечается, что факторами риска являются курение, низкий уровень физической активности, злоупотребление алкоголем и нездоровое питание [1]. М. Prado et al. [2] было показано, что лица с преобладанием мышечной массы над жировой имели наименьший риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Это исследование позволяет понять факт снижения риска смерти у лиц с патологией сердца, при наличии повышенного индекса массы тела, обусловленного большей мышечной массой [2]. В докладе ВОЗ подчеркивается, что во многих странах люди все меньше и меньше заняты физической активностью. По данным ВОЗ 23 % взрослых и 81 % подростков, посещающих школу, испытывают недостаток мышечной активности [1].

Мышечная система играет важную роль в жизни человека. Она поддерживает позу и равновесие тела, ответственна за разнообразные локомоции (мимика, жесты, передвижение в пространстве, поведенческие реакции и др.). Мышечная система реализует основную биологическую потребность организма – кинезофилию [3]. Какую задачу возложила эволюция человека на мышечную систему, сформировав эту врожденную по-

требность в движении? Мышечная масса в норме составляет 30–50 % общей массы тела и помимо чисто двигательной функции выполняет важную регуляторную и защитную задачу по отношению к внутренним органам и гомеостазу внутренней среды. Сceletные мышцы, выполняя локомоторные действия, не только требуют четко координированной работы различных органов и систем, но и сами оказывают сложные влияния, обеспечивая нормальное функционирование организма. Механизм мышечных влияний двоякий. Во-первых, он связан с нервными и рефлекторными воздействиями [4], включая нейрогуморальную регуляцию с участием гипоталамо-гипофизарной системы [5] и, во-вторых, с гуморальными влияниями веществ, секретируемых мышцами [6].

Впервые информация о рефлекторных влияниях с работающих мышц на внутренние органы была получена В.И. Бельтюковым в исследованиях на лягушках, выполненных под руководством профессора М.Р. Могендовича [7]. В 1945 г. В.И. Бельтюков обнаружил рефлекторные влияния на сердце с рецепторов мышц, раздражая икроножную мышцу растяжением грузом и оценивая реакцию сердца лягушки по механо- и электрокардиограммам, кардиальный ответ наступал с интервалом 1–2 с. Рефлекторный механизм усиления и учащения работы сердца был подтвержден в опытах с перерезкой нервов и разрушением нервных центров. Опыты были распространены и на пищева-

нительную систему: при растяжении икроножной мышцы по данным гастрогаммы уменьшался ритм сокращений желудка, после прекращения проприоцептивных раздражений моторика желудка восстанавливалась. В опытах с денервацией также был подтвержден рефлекторный механизм влияний с мышц на перистальтику желудка. Выявленные рефлексы с проприорецепторов на работу сердца и желудка были названы автомоторно-висцеральными, а приоритетность выявленного механизма была подтверждена публикациями [8–10].

В дальнейшем исследовались влияния с мышц на сосудистую систему разных регионов как у холонокровных [11, 12], так и у теплокровных животных [13]. Был подтвержден рефлекторный механизм влияний с мышц на артериальное давление, вызванное повышением тонуса сосудов сопротивления. Оригинальное исследование сосудов мозга проведено Т.П. Дмитриевой [14, 15]. Она регистрировала у собак наряду с системным давлением некоторые показатели мозговой циркуляции. Было показано, что адекватное раздражение проприоцепторов мышц конечностей вызывает рефлекторно изменения мозговой циркуляции преимущественно прессорного характера. После денервации икроножной мышцы воздействия на нее не вызывали изменений в мозговом кровообращении.

Сосудистые реакции кожи у человека при динамической работе мышц предплечья, исследованные методами термометрии, оценкой скорости резорбции радиоактивного изотопа йода-131, а также по скорости уменьшения гистаминовой эритемы показали, что эффекты возникают не только в зоне работающей руки, но и в контрлатеральной, а рефлекторные влияния с мышц на потовые

железы реализуются не только в пределах соответствующего сегмента спинного мозга, но даже при небольшой силе раздражения проприоцепторов их влияние может приобретать межсегментарный и надсегментарный характер [16].

Влияние мышечной деятельности на пищеварительную систему изучалось в хронических опытах на собаках и в клинико-физиологических наблюдениях [17–19]. Экспериментально подтвержден рефлекторный механизм этих влияний, а наблюдение за моторикой желудка у фистульных больных показало, что напряжение рук изменяет перистальтику желудка, если желудок не денервирован [19].

В 1957 г. вышла монография профессора М.Р. Могендовича «Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем» [4], в которой были обобщены результаты научной работы коллектива сотрудников по данной проблеме и проанализированы данные отечественных и зарубежных исследователей. Был обоснован рефлекторный механизм влияний с проприорецепторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и выделительной систем организма, а также тонизирующие влияния на функции коры головного мозга и лимбической системы. Для доказательства рефлекторной природы моторно-висцеральных рефлексов были использованы раздражение и выключение звеньев рефлекторной дуги: применяли разные виды раздражений рецепторов мышц (растяжение мышц, раздражение электрическим током, сгибание и разгибание в суставах, вибрация и др.), выключение афферентных волокон и задних корешков, раздражение и выключение нервных центров разных уровней.

Широко проводились исследования здоровых людей, спортсменов разных видов спорта и больных с патологией мозга при разных видах мышечных нагрузок. Состояние моторно-кардиальных и моторно-васкулярных рефлексов исследовалось у больных с различными видами патологии мозга: при кататонической и параноидной формах шизофрении, эпилептической болезни, у больных с последствиями мозгового инсульта [20, 21]. Нарушения в протекании этих рефлексов частично компенсировались после курса лечебной физкультуры, массажа и трудотерапии, улучшались также двигательные и когнитивные функции и эмоциональное состояние больных. Положительный эффект связывали с усилением кровоснабжения и улучшением трофики нейронов областей мозга, стимулируемых с проприорецепторов. Активация мозга при мышечной деятельности была названа М.Р. Могендовичем охранительным возбуждением [22], так как при этом улучшались функция межнейронных связей в нервных центрах и взаимодействие центров разных уровней, усиливался обмен веществ в нейронах в результате повышения притока кислорода и питательных веществ. Систематическая тренировка двигательного аппарата приводила к функциональной перестройке не только моторных, но и вегетативных центров, к нормализации корковой деятельности и моторно-висцеральных взаимоотношений. Эти процессы имеют общебиологическое значение как в эволюционном, так и в онтогенетическом аспектах. На основе теории моторно-висцеральной регуляции им была сформулирована также концепция кинезофилии, основной и самой постоянной потребности человека – потребности и влечения к движению как запрограммиро-

ванного общебиологического механизма развития мозга и организма в целом, наиболее выраженного в детстве и постепенно угасающего в процессе развития и старения организма. Моторно-висцеральные рефлексы – механизм, который можно использовать для противодействия возрастному снижению кинезофилии, а значит и старения организма. М.Р. Могендович рассматривал кинезофилию как мощный источник энергии, наследственно заложенный в мозге и проявляющийся как в сфере высшей нервной деятельности (поведении, психике), так и низшей нервной деятельности (межсистемное согласование функций органов). Он считал, что бодрствующий мозг обладает внутренним побудителем к движениям, действиям, а не только врожденными программами поведения, например пищедобывательными. Снижение двигательной активности при гипокинезии, невесомости и старении приводит к дефициту проприоцепции, ведущему к нарушению нервной трофики. Это относится и к коре больших полушарий, и к другим отделам центральной нервной системы, включая ретикулярную формацию и гипоталамус. Все эти центры стимулируются потоком проприоцептивных импульсов, чем обеспечивается активность моторики и вегетатики. В здоровом действующем организме структурная и функциональная организация центров моторной и вегетативно-трофической регуляции установлена на примат локомоторики (кинезофилию) [22].

В 60–70-е гг. XX в. многие физиологи стали относить физические нагрузки к стрессорным на основании того, что они активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Дальнейшие исследования показали, что физические на-

грузки, как и другие воздействия на организм, могут вызывать три типа реакций в зависимости от силы и длительности воздействия: реакции тренировки, активации и стресса [23]. При физических нагрузках малой и средней интенсивности и длительности наряду с сегментарными моторно-висцеральными рефлексамися возникают и надсегментарные вегетативные ответы, в том числе активирующие гипоталамо-гипофизарную систему и через неё – органы-мишени. Интенсивность активации зависит от степени вовлеченности мышечных рецепторов, стимулирующих не только вегетативные центры ретикулярной формации ствола мозга, но и лимбическую систему с её эфферентным звеном, представленным гипоталамо-гипофизарной и эрготропной системами. Эти ответы описываются как реакции тренировки и реакции активации. Они необходимы в том числе для усиления транспортно-метаболического обеспечения мышечной деятельности на системном уровне, то есть для усиления доставки кислорода и субстратов для метаболизма (глюкоза, жирные кислоты) с целью образования макроэргических соединений в работающих мышцах. Мышечная афферентация при физических нагрузках адресована, прежде всего, нервным центрам сердечно-сосудистой и дыхательной систем и активирует либо преимущественно региональные сосудистые реакции и сердце при локальных мышечных нагрузках, либо системные реакции кровообращения и дыхания при значительных локальных нагрузках или общих физических нагрузках, при этом ответная реакция физиологических систем дозозависимая, то есть пропорциональна величине мышечной нагрузки. Такой характер ответа наблюдается в зрелом возрасте, у детей механизмы

адаптации системных реакций кровообращения к величине локальных нагрузок еще не сформированы и развиваются в подростковый период онтогенеза [24, 25].

Таким образом, проприоцепция рефлекторно включает кислородтранспортное обеспечение работающих мышц для перехода к аэробному метаболизму через активацию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а при определенной интенсивности и длительности физических нагрузок присоединяется нейрогуморальная регуляция системного метаболизма с участием тропных гормонов гипофиза и активация других функций организма, необходимых для жизнедеятельности в условиях высокой мышечной активности. Мышечная система является важной рефлексогенной зоной, которую организм использует для саморазвития и адаптации к различным внешним факторам не только висцеральных систем, но и мозга в целом. Это достигается благодаря обширным связям моторной коры с подкорковыми структурами, которые формировались на протяжении эволюции человека и созревают у отдельного индивидуума в процессе постнатального онтогенеза. Для поддержания в рабочем состоянии и совершенствования система нуждается в постоянном движении. Гипокинезия приводит к утрате или снижению функции этих связей, лежит в основе нарушений гомеостатического баланса и развития заболеваний.

Представления о роли мышц как регуляторов функций стала формироваться с начала нынешнего столетия, когда было выяснено, что работающая мышечная система является источником выработки разнообразных гуморальных веществ, которые объединяются понятием «миокины». В.К. Pedersen, автор концепции миокинов, определил миокины как специфические цитокины или другие

пептиды, которые продуцируются, экспрессируются и реализуют свои функции при непосредственном участии мышечных волокон [6]. Образование миокинов связывают с активацией в миоците белка PGC-1 $\alpha$  во время физических упражнений. Наряду с другими функциями, этот белок увеличивает продукцию и секрецию миокинов, которые через кровь воздействуют на состояние многих органов и систем: печени, поджелудочной железы, жировой ткани, эндотелия сосудов, иммунной системы. Кроме того, PGC-1 $\alpha$  подавляет активность транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B, основного регулятора экспрессии провоспалительных генов, что объясняет важный защитный эффект физических нагрузок, связанный с профилактикой развития хронического неинфекционного воспаления [26].

В настоящее время выделено около 82 видов миокинов, их относят к категории мелких белков ( $\approx$  5–20 кДа) и протеогликанов [27]. Размеры, пространственная структура, активность и механизм образования определяют их дальнейшую роль. Одни миокины работают в самой клетке, изменяя, например, энергетический обмен. Другие, выйдя из мышечной клетки, могут, благодаря относительно небольшим размерам, передвигаться по межклеточным пространствам мышцы и транспортироваться к другим, соседним клеткам и в лимфатические и кровеносные капилляры. В зависимости от этого выделяют три вида регулирующих влияний миокинов: аутокринный (миокины управляют генетическим аппаратом самого миоцита), паракринный (оказывающими мышцу клетками) и эндокринный (отдаленными органами). Местными (аутокринными и паракринными) эффектами обладают многие миокины (миостатин, интерлейкины IL-6, IL-7, IL-8, IL-15,

ЛИФ, BDNF и др.). В результате физических тренировок они способствуют физиологической, биохимической и структурной адаптации мышц к аэробным и анаэробным нагрузкам, модулируя генетический ядерный и митохондриальный аппараты мышц. Изменяется мышечный метаболизм, происходит адаптация внутриклеточных механизмов к повышению потребности в глюкозе и жирных кислотах при растущих физических нагрузках (IL-4, IL-6, IL-7, IL-15, BDNF). Некоторые миокины (миостатин, IL-15, IL-7, IL-8, CXCL1, BDNF, ЛИФ) способствуют перестройке и развитию мышечной ткани (миогенез, регенерация, гипертрофия, синтез сократительных белков), а также способствуют восстановлению и развитию двигательных нейронов как части нейромоторной единицы (LIF). Кроме того, они влияют на микроциркуляцию мышц, изменяют ангиогенез и функции эндотелия (IL-8, VEGF, FGFs, Metrn1) [28, 29], модулируют клеточный состав соединительной и костной тканей (IL-6, IGF-1, инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-2, TGF- $\beta$ -1) [30, 31, 32].

Все эти влияния обеспечивают адаптацию мышц к нагрузкам и могут быть использованы для противодействия атрофии мышц в условиях гипокинезии и развития возрастной саркопении.

Эндокринные эффекты экспрессируемых мышцами миокинов связаны с тем, что благодаря небольшой молекулярной массе они диффундируют через межклеточное пространство и поступают в кровь, достигая с ней клеток-мишеней, от которых зависит адаптация мышечной системы к длительности и интенсивности нагрузок. Это прежде всего органы, необходимые для усиления системного метаболизма углеводов и жиров – печень, эндокринный аппарат поджелудочной железы,

жировые депо. Образовавшиеся энергетические субстраты (глюкоза, жирные кислоты) и вещества-регуляторы (инсулин) транспортируются к мышцам, обеспечивая растущие энергетические потребности работающих мышц. Для адаптации углеводного обмена в работающих мышцах к нарастающей нагрузке миокины модулируют в печени интенсивность гликогенолиза и глюконеогенеза, в том числе из молочной кислоты, поступающей от работающих мышц. Для усиления трансмембранного транспорта глюкозы в мышцы миокины стимулируют выработку инсулина поджелудочной железой и активируют работу транспортеров глюкозы, усиливая транспорт инсулина через плазматическую мембрану мышечных волокон. При интенсивной работе мышц они регулируют также выход жирных кислот из адипоцитов для извлечения энергии АТФ в митохондриях мышц.

На метаболизм жиров в самой мышечной ткани, а также на липолиз в адипоцитах с последующим использованием жирных кислот в работающих мышцах влияют IL-6 и IL-15 [33, 34]. В мышечной ткани IL-6 запускает каскады биохимических реакций, в результате чего мышечные клетки потребляют больше глюкозы и активно окисляют жирные кислоты, в жировой ткани усиливается липолиз, в печени – расщепление гликогена с образованием глюкозы, в поджелудочной железе – секреция инсулина [35]. В.К. Pedersen et al. [36] отмечено резкое снижение в крови у здоровых добровольцев уровней общего холестерина, аполипопротеина В и триглицеридов в течение 24 ч после введения IL-6. IL-15, выделяемый мышцей, вовлечен в регуляцию висцеральной жировой ткани. Прямой эффект IL-15 на жировую ткань заключается в ингибировании дифференцировки преадипоцитов, стимуляции ли-

полиза, ингибировании липогенеза и стимуляции секреции адипонектина [37, 38, 39].

Такие миокины, как иризин, Metrnl, FGF21 и BAIBA, переводя белый жир в бурый, снижают эндокринную активность жировой ткани [40]. Также Metrnl увеличивает расход энергии, толерантность к глюкозе при ожирении и диабете и ингибирует жировое воспаление [41]. FGF21 снижает уровень сахара и триглицеридов в крови, стимулируя в печени окисление жирных кислот и синтез гликогена, а в жировой ткани увеличивает потребление глюкозы [42].

Некоторые миокины влияют на функции мозга, модулируя интенсивность нейрогуморальной регуляции обмена веществ и энергии с участием гипоталамуса, его связей с гипофизом, улучшая работу нейронных сетей, управляющих организацией движения и взаимодействия с вегетативной регуляцией. Центральное действие миокинов, улучшающее когнитивные и двигательные функции мозга, управление обменом веществ и эмоциями связано с наличием рецепторов к ряду миокинов в нейронах гипоталамуса, со стимуляцией выработки нейротрофических факторов (например BDNF), с усилением нейрогенеза, и это всё наряду с рефлекторной активацией мозга и его кровоснабжения во время физических нагрузок [43, 44]. Предполагается, что именно увеличение церебрального кровотока является ведущим стимулятором для синтеза нейротрофинов и стимуляции работы мозга. Выявлен ряд миокинов, которые могут оказывать системное действие на сосуды при физических нагрузках – это IL-6, IL-8 [45], IL-15 [46], LIF [47], eNOS [48].

Таким образом, при движении совершенствуется вся система управления организмом. Побуждение к движению, запускаемое неокортексом, стимулирует мотонейро-



ны, нервно-мышечные синапсы и дальнейший механизм взаимодействия модуляторных и сократительных белков, а также его обеспечение энергией. Обратная связь от проприорецепторов сокращающихся мышц включает не только коррекцию управления двигательными центрами разных уровней, но и активирует вегетативные центры управления транспортным (система кровообращения, система дыхания) и метаболическим (гипоталамо-гипофизарная связь с органами-мишенями) обеспечением работающих мышц. Наряду с этим включается и гуморальная регуляция, в том числе через секрецию миокинов, которые действуют и на местном, и на системном уровне (регулируют функцию печени, поджелудочной железы, жировой ткани), и на уровне мозга. Таким путем обеспечивается сохранение двигательных и вегетативных функций, их развитие и адаптация к меняющимся условиям жизни, к уровню физической активности на протяжении онтогенеза. Адаптация происходит на всех этапах управления, повышается качество и точность управления, увеличиваются резервы транспортных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой), повышается экономичность их работы, увеличивается эффективность энергетического обеспечения работающих мышц не только на уровне миоцитов, но и с участием печени, поджелудочной железы, жировой ткани.

Учитывая рефлекторные и гуморальные влияния с работающих мышц, можно говорить о существенных профилактических свойствах умеренных физических нагрузок на организм человека относительно целого ряда хронических неинфекционных заболеваний, в том числе болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, дегенеративных заболеваний мозга.

Механизмы оздоравливающего и тренирующего воздействия физических нагрузок разнообразны, влияние миокинов, по видимому, не менее важно в норме и при патологии, чем рефлекторная и нейроэндокринная регуляция висцеральных функций, опосредованная центральной нервной и эндокринной системами по механизму моторно-висцеральной регуляции. Одним из важнейших звеньев патогенеза патологии, обусловленной гиподинамией и возрастным снижением мышечной массы, является в том числе недостаток миокинов, осуществляющих не только регуляцию жирового и углеводного обменов, но и обладающих противовоспалительным действием, подавляющих низкоуровневое воспаление. Противовоспалительное действие миокинов связывают, прежде всего, с IL-6, который подавляет образование ФНО- $\alpha$  и IL-1, а также действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а кортизол – конечное звено этой системы, оказывает противовоспалительное действие. В высоких концентрациях IL-6 стимулирует также секрецию соматотропного гормона и вазопрессина, но подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает уровень липидов в крови [49–52]. Введение IL-6 повышает в плазме уровень двух противовоспалительных цитокинов – IL-10 и рецепторного антагониста IL-1, а также кортизола, не влияя на базальный уровень ФНО- $\alpha$ . IL-10 является наиболее мощным противовоспалительным цитокином, ингибирующим Т-хелперы 1-го типа и ослабляющим экспрессию поверхностных рецепторов для ФНО- $\alpha$ . Рецепторный антагонист IL-1 способен связываться с рецептором для IL-1, ингибируя тем самым действие как IL-1 $\alpha$ , так и IL-1 $\beta$  [53, 54].

Снижение концентрации миостатина при физических нагрузках уменьшает накопление жира и улучшает метаболизм глюкозы, что открывает перспективу лечения ожирения и диабета [55]. IL-15, выделяемый мышцей, способствует снижению массы висцеральной жировой ткани. Прямой эффект IL-15 заключается в ингибировании дифференцировки преадипоцитов, стимуляции липолиза, ингибировании липогенеза и стимуляции секреции адипонектина [56, 57, 58]. Иризин, метеоринподобный белок Metrn1 и  $\beta$ -аминоизомасляная кислота (BAIBA) переводят белый жир в бурый, в котором жиры сгорают в процессе терморегуляции, а FGF21 стимулирует термогенез в клетках бурого жира и регулирует уровень инсулина при его избытке. С этими эффектами миокинов связывают положительное действие физических упражнений при «болезнях цивилизации» (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение).

### Выводы

Таким образом, можно сказать, что мышечная активность обеспечивает сохранение и совершенствование управления: движением во все возрастные периоды жизни человека, висцеральными функциями и гомеостазом внутренней среды, механизмами адаптации как к физическим нагрузкам разной сложности и тяжести, так и к другим сопряженным нагрузкам (эмоциональные, температурные и другие стрессы, десинхронозы), высшими когнитивными функциями, эмоциями и их взаимодействием, механизмами постнатального онтогенеза, включая период старения и старости, механизмами противодействия гипокинезии, гиподина-

мии, невесомости, а также профилактику развития болезней цивилизации, связанных с гиподинамией, снижением кинезофилии, при которых формируются нарушения жирового и углеводного обмена на фоне низкоуровневого хронического воспаления. И всё это входит в понятие «Движение – это жизнь».

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВОЗ. Неинфекционные заболевания. World Health Organization. Available et: <https://www.who.int>.
2. *Carla M. Prado, Sarah A. Purcell, Carolyn Alish, Suzette L. Pereira, Nicolaas E. Deutz, Daren K. Heyland*. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Annals of Medicine* 2018; 50 (80): 542.
3. *Могендович М.Р.* Кинезофилия и моторно-висцеральная координация. Моторно-висцеральные координации и их нарушения. Пермь 1969; IX: 6–17.
4. *Могендович М.Р.* Рефлекторное взаимодействие локомоторной и висцеральной систем. Л.: Медгиз 1957; 365.
5. *Могендович М.Р.* О рефлекторной регуляции эндокринных органов. Вопросы нейроэндокринной патологии: матер. к седьмой научной конференции по проблемам нейроэндокринной патологии. Горький 1964; 61–62.
6. *Pedersen B.K.* Muscles and their myokines. *J Exptl Biol* 2011; 214 (12): 337–346.
7. *Бельтюков В.И.* Об отдаленных нервных влияниях на деятельность внутренних органов: автореф. ... дис. канд. биол. наук. Л. 1948.
8. *Бельтюков В.И.* О проприоцептивных влияниях на сердечную деятельность. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1947; XXIII (4): 281–283.

9. *Бельтюков В.И., Могенович М.Р.* О проприоцептивных влияниях на внутренние органы. VII Всес. съезд физиологов, биохимиков. М.: Медгиз 1947; 256–257.

10. *Бельтюков В.И.* О влиянии проприоцептивных и субсенсорных тактильных раздражений на моторику желудка. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1947; XXIV (1): 47–49.

11. *Скачедуб Г.Е.* Материалы к физиологии внутренних анализаторов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Пермь 1954.

12. *Колычев В.П.* К вопросу о роли спинного мозга в афферентной части дуги моторно-висцеральных рефлексов. Сб. тез. и рефератов научных работ Пермского государственного медицинского института. Пермь 1958; 58–59.

13. *Колычев В.П.* О механизмах и путях проприоцептивной регуляции некоторых анимальных и вегетативных функций: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 1959.

14. *Дмитриева Т.П.* Влияние проприоцепции на некоторые показатели мозгового кровообращения. Патогенез, клиника, лечение и профилактика важнейших заболеваний. Волгоград 1963; 117–119.

15. *Дмитриева Т.П.* О проприоцептивных влияниях на мозговое кровообращение. Сб. моторно-висцеральные и позно-вегетативные рефлексы. Пермь 1965; VI: 32–34.

16. *Дацковский Б.М.* Влияние физических упражнений на вегетативные функции кожи и его механизм: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Донецк 1967.

17. *Скачедуб Г.Е.* О рефлекторном взаимодействии и особенностях возбудимости различных рецепторов. Труды Пермского гос. сельскохозяйственного института им. Прянишникова. Пермь 1954; IVX: 213–227.

18. *Маркин А.Г.* Влияние статических напряжений на эвакуаторную и моторную

функцию желудка собак. Сб. тез. и рефератов научных работ Пермского государственного медицинского института. Пермь 1958; 86–87.

19. *Чуваев А.К.* Влияние статических мышечных напряжений на двигательную функцию пищеварительного тракта у человека. Моторно-висцеральные рефлексы в физиологии и клинике. Пермь 1960; II: 189–195.

20. *Старицын А.С.* Клинико-экспериментальное исследование локомоторной и висцеральной систем при шизофрении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1965.

21. *Дмитриев И.А.* Функциональное соотношение локомоторной и вегетативной систем при эпилепсии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1968.

22. Моторно-висцеральные координации и их нарушения (клинико-физиологические очерки). Пермь 1969; 183.

23. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д. 1990; 224.

24. *Берг М.Д.* Формирование системных и местных компонентов регуляции транспортного обеспечения локальных нагрузок в онтогенезе человека. Успехи физиологических наук 1994; 25 (1): 61–64.

25. *Берг М.Д.* Транспортная функция системы кровообращения в постнатальном онтогенезе человека и механизмы её адаптации к динамическим локальным нагрузкам: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань 1997.

26. *Schnyder S., Handschin Ch.* Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. Bone 2015; 80: 115–125.

27. *Катилевич Л.В., Кабачкова А.В., Захарова А.Н. и др.* Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов. Успехи физиологических наук 2016; 47 (2): 7–26.

28. Vlodavsky Cao R., Bråkenhielm E., Pawliuk R., Wariaro D., Post M. J., Wahlberg E., Leboulch P., Cao Y. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2 (англ.). *Nature Med* 2003; 9 (5): 604–613.
29. Wang P., Su TY, Guan J.F., Su D.F., Fan G.R., Miao C.Y. Wisfatin (Adipocyte Metrnl), the resulting perivascular adipose tissue is a factor in the growth of smooth vascular muscles: the role of nicotinamidmonukleototeotide. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 370–380.
30. Bellido T., Jilka R.L., Boyce B.F., Girasole G., Broxmeyer H., Dahrymple S.A. et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995; 95: 2886–2895.
31. Girasole G., Jilka R.L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Williams D.C. et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883–891.
32. Quinn L.S., Anderson B.G., Strait-Bodey L., Stroud A.M., Argilés J.M. Oversecretion of interleukin-15 From Skeletal Muscle Reduces Adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (1): E191–202.
33. Quinn L.S., Anderson B.G. Oversecretion of IL 15 by skeletal muscle reduces adiposity. *Amer J Physiol* 2009; 296 (1): 191–202.
34. Ajuwon K.M., Spurlock M.E. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *Amer J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287 (3): 608–611.
35. Pedersen B.K., Febrario M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1309–1406.
36. Pedersen B.K. A Muscular Twist on the Fate of Fat. *N Engl J Med* 2012; 366: 1544–1545.
37. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.
38. Busquets S., Figueras M.T., Meijisng S. et al. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *J Int J Mol Med* 2005; 16 (3): 471–476.
39. Quinn L.S., Anderson B.G., Drivdahl R.H. et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res* 2002; 280 (1): 55–63.
40. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481 (7382): 463–468.
41. Li Z.Y., Zheng S.L., Wang P., Xu T.Y., Guan Y.F., Zhang Y.J., Miao C.Y. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 344–354.
42. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.
43. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009; 52 (7): 1409–1418.
44. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L., et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011; 108: 3017–3022.

45. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457–465.
46. Tamura Y., Watanabe K., Kantani T. et al. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J* 2011; 58 (3): 211–215.
47. Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol* 2011; 111 (1): 251–259.
48. Cocks M., Shaw C.S., Shepherd S.O. et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol* 2013; 591 (3): 641–656.
49. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40–47.
50. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621–636.
51. Lyson K., McCann S.M. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262–266.
52. Schmyder S., Handschin Ch. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone* 2015; 80: 115–125.
53. Starkie R., Ostrowski S.R., Jauffred S. et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- production in humans. *FASEB J* 2003; 17: 884–886.
54. Steensberg A., Fischer C.P., Keller C. et al. IL-6 enhances plasma IL-1 $\alpha$ , IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E433–E437.
55. Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K. et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol* 2010; 24 (10): 1998–2008.
56. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.
57. Busquets S., Figueras M.T., Meijnsing S. et al. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *J Int J Mol Med* 2005; 16 (3): 471–476.
58. Quinn L.S., Anderson B.G., Drivdahl R.H. et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res* 2002; 280 (1): 55–63.

## REFERENCES

1. ВОЗ. Non-Infectious Diseases. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int>.
2. Carla M. Prado, Sarah A. Purcell, Carolyn Alish, Suzette L. Pereira, Nicolaas E. Deutz, Daren K. Heyland. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Annals of Medicine* 2018; 50 (8): 542.
3. Mogendovich M.R. Kinesophilia and motor-visceral coordination. *Perm'* 1969; IX: 6–17 (in Russian).
4. Mogendovich M.R. Reflex interaction of the locomotor and visceral systems. Leningrad: Medgiz 1957; 365 (in Russian).
5. Mogendovich M.R. Reflex regulation of endocrine organs. *Sb. Voprosy neyroendokrinnoy patologii. Mater. k sed'moy nauchnoy konferentsii po problemam neyroendokrinnoy patologii. Gor'kiy* 1964; 61–62 (in Russian)
6. Pedersen B.K. Muscles and their myokines. *J Exptl Biol* 2011; 214 (12): 337–346.

7. *Bel'tyukov V.I.* On distant neural influences on the activity of internal organs: avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Leningrad 1948 (in Russian).

8. *Bel'tyukov V.I.* About proprioceptive effects on cardiac activity. *Byulleten' Eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1947; XXIII (4): 281–283 (in Russian).

9. *Bel'tyukov V.I., Mogendovich M.R.* About proprioceptive influences on internal organs. VII Vses. S'ezd fiziologov, biokhimikov Moscow: Medgiz 1947; 256–257 (in Russian).

10. *Bel'tyukov V.I.* On the influence of proprioceptive and sub-sensory tactile stimuli on gastric motility. *Byulleten' Eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1947; XXIV (1): 47–49 (in Russian).

11. *Skachedub G.E.* Materials for the physiology of internal analyzers: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Perm' 1954 (in Russian).

12. *Kolychev V.P.* On the question of the role of the spinal cord in the afferent part of the motor-visceral reflex arc. Sb. tez. I referatov nauchnykh rabot Permskogo gos. Meditsinskogo instituta. Perm' 1958; 58–59 (in Russian).

13. *Kolychev V.P.* On the mechanisms and ways of proprioceptive regulation of some animal and autonomic functions: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm' 1959 (in Russian).

14. *Dmitrieva T.P.* Influence of proprioception on some parameters of cerebral circulation. V kn. «Patogenez, klinika, lechenie i profilaktika vazhneyshikh zabolevaniy». Volgograd 1963; 117–119 (in Russian).

15. *Dmitrieva T.P.* About proprioceptive effects on cerebral circulation. Sb. motornovistseral'nye i pozno-vegetativnye refleksy. Perm' 1965; VI: 32–34 (in Russian).

16. *Datskovskiy B.M.* The influence of physical exercise on the vegetative functions of the skin and its mechanism: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Donetsk 1967 (in Russian).

17. *Skachedub G.E.* On reflex interaction and peculiarities of excitability of various recep-

tors. Tr. Permskogo gos. sel'skokhozyaystvennogo instituta im. Pryanishnikova. Perm' 1954; IVX: 213–227 (in Russian).

18. *Markin A.G.* The influence of static stress on the evacuation and motor function of the stomach of dogs. Sb. tez. i referatov nauchnykh rabot Permskogo gos. med. instituta. Perm' 1958; 86–87 (in Russian).

19. *Chuvaev A.K.* The influence of static muscle tension on the motor function of the digestive tract in humans. Sb. motornovistseral'nye refleksy v fiziologii i klinike. Perm' 1960; II: 189–195 (in Russian).

20. *Staritsyn A.S.* Clinical and experimental study of the locomotor and visceral systems in schizophrenia: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 1965 (in Russian).

21. *Dmitriev I.A.* The functional relationship of the locomotor and autonomic systems in epilepsy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 1968 (in Russian).

22. Motor-visceral coordination and their disorders (kliniko-fiziologicheskie ocherki) Perm' 1969; 183 (in Russian).

23. *Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A.* Adaptive reactions and body resistance. Rostov-on-Don 1990; 224 (in Russian).

24. *Berg M.D.* Formation of systemic and local components of regulation of transport provision of local loads in human ontogenesis. Uspekhi fiziologicheskikh nauk 1994; 25 (1); 61–64 (in Russian).

25. *Berg M.D.* The transport function of the circulatory system in postnatal human ontogenesis and the mechanisms of its adaptation to dynamic local loads: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kazan' 1997 (in Russian).

26. *Schnyder S., Handschin Ch.* Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone* 2015; 80: 115–125.

27. *Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zakharova A.N. i dr.* Secretory function of skel-

etal muscles: mechanisms of production and physiological effects of myokines. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2016; 47 (2): 7–26 (in Russian).

28. Vlodavsky Cao R., Bråkenbielm E., Pawliuk R., Wariaro D., Post M.J., Wahlberg E., Leboulch P., Cao Y. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2 (angl.). *Nature Med* 2003; 9 (5): 604–613.

29. Wang P., Su T.Y., Guan J.F., Su D.F., Fan G.R., Miao C.Y. Wisfatin (Adipocyte Metrnl), the resulting perivascular adipose tissue is a factor in the growth of smooth vascular muscles: the role of nicotinamidmonukleotoleotide. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 370–380.

30. Bellido T., Jilka R.L., Boyce B.F., Girasole G., Broxmeyer H., Dalrymple S.A. et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995; 95: 2886–2895.

31. Girasole G., Jilka R.L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Williams D.C. et al. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883–91.

32. Quinn L.S., Anderson B.G., Strait-Bodey L., Stroud A.M., Argiles J.M. Oversecretion of interleukin-15 From Skeletal Muscle Reduces Adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (1): E191–202.

33. Quinn L.S., Anderson B.G. Oversecretion of IL 15 by skeletal muscle reduces adiposity. *Amer J Physiol* 2009; 296 (1): 191–202.

34. Ajiwon K.M., Spurlock M.E. Direct regulation of lipolysis by interleukin-15 in primary pig adipocytes. *Amer J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287 (3): 608–611.

35. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1309–1406.

36. Pedersen B.K. A Muscular Twist on the Fate of Fat. *N Engl J Med* 2012; 366: 1544–1545.

37. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.

38. Busquets S., Figueras M.T., Meijding S. et al. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *J Int J Mol Med* 2005; 16 (3): 471–476.

39. Quinn L.S., Anderson B.G., Drivdahl R.H. et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res* 2002; 280 (1): 55–63.

40. Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P. et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481 (7382): 463–468.

41. Li Z.Y., Zheng S.L., Wang P., Xu T.Y., Guan Y.F., Zhang Y.J., Miao C.Y. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 344–354.

42. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.

43. Matthews V.B., Astrom M.B., Chan M.H.S. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009; 52 (7): 1409–1418.

44. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and im-

proves memory. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011; 108: 3017–3022.

45. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457–465.

46. Tamura Y., Watanabe K., Kantani T. et al. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocr J* 2011; 58 (3): 211–215.

47. Broholm C., Laye M.J., Brandt C. et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol* 2011; 111 (1): 251–259.

48. Cocks M., Shaw C.S., Shepherd S.O. et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol* 2013; 591 (3): 641–656.

49. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40–47.

50. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621–636.

51. Lyson K., McCann S.M. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262–266.

52. Schnyder S., Handschin Ch. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone* 2015; 80: 115–125.

53. Starkie R., Ostrowski S.R., Jauffred S. et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-production in humans. *FASEB J* 2003; 17: 884–886.

54. Steensberg A., Fischer C.P., Keller C. et al. IL-6 enhances plasma IL-1 $\alpha$ , IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E433–E437.

55. Lee S.J., Lee Y.S., Zimmers T.A., Soleimani A., Matzuk M.M., Tsuchida K. et al. Regulation of muscle mass by follistatin and activins. *Mol Endocrinol* 2010; 24 (10): 1998–2008.

56. Carbo N., Lopez-Soriano J., Costelli P. et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *JMB* 2001; 1526 (1): 17–24.

57. Busquets S., Figueras M.T., Meijding S. et al. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *J Int J Mol Med* 2005; 16 (3): 471–476.

58. Quinn L.S., Anderson B.G., Drivdahl R.H. et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res* 2002; 280 (1): 55–63.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 19.11.2020



УДК 579.835.12:616.33-002.2

DOI: 10.17816/pmj38187-99

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ *HELICOBACTER PYLORI* В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

О.М. Манякина<sup>1</sup>, И.С. Аккуратова-Максимова<sup>1</sup>, Т.Г. Пухова<sup>2</sup>, А.С. Шитова<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Здоровье», г. Ярославль,

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия

## ROLE OF GENETIC STRUCTURE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN FORMATION OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS IN GASTRIC MUCOSA

О.М. Manyakina<sup>1</sup>, I.S. Akkuratova-Maksimova<sup>1</sup>, T.G. Pukhova<sup>2</sup>, A.S. Shitova<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical Center «Health», Yaroslavl,

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

В обзоре литературы освещаются вопросы взаимодействия *Helicobacter pylori* и организма человека. Представлены современные данные о структуре островка патогенности в геноме *Helicobacter pylori*. Дана подробная характеристика как хорошо известных факторов вирулентности и патогенности инфекта (гены, кодирующие образование субъединиц уреазы, частности ureI, cytotoxin associated gene A, vacuolating cytotoxin gen A, blood group associated binding adhesion, induced by contact with epithelium), так и менее исследованных (sialic acid-binding adhesin, adherence-associated lipoprotein A and B, adhesin gene of *Helicobacter pylori*, Hp outer membrane protein). Анализируется значение отдельных генов и кодируемых ими белков в развитии хронического воспалительного процесса при заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта, а также в ульцero- и канцерогенезе. Описаны механизмы взаимодействия бактерии с эпителиоцитами слизистой оболочки желудка, адгезивные и цитотоксические эффекты *Helicobacter pylori*, факторы образования биопленок. Оценено влияние генетической структуры инфекта на цитологический состав желез желудка в виде редукции специализированных glanduloцитов – главных клеток фундальных и париетальных клеток пилорических желез и увеличении кле-

© Манякина О.М., Аккуратова-Максимова И.С., Пухова Т.Г., Шитова А.С., 2021

тел. +7 915 963 93 05

e-mail: an.shitova77@yandex.ru

[Манякина О.М. – заведующая гастроэнтерологическим отделением; Аккуратова-Максимова И.С. – кандидат медицинских наук, врач гастроэнтерологического отделения; Пухова Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2; Шитова А.С. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии № 2].

© Manyakina O.M., Akkuratova-Maksimova I.S., Pukhova T.G., Shitova A.S., 2021

tel. +7 915 963 93 05

e-mail: an.shitova77@yandex.ru

[Manyakina O.M. – Head of Gastroenterological Unit; Akkuratova-Maksimova – Candidate of Medical Sciences, doctor of Gastroenterological Unit; Pukhova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2; Shitova A.S. (\*contact person) – Assistant, Department of Pediatrics № 2].

ток эндокринного пула. Показано, что колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* способствует развитию в ней распространенного выраженного и активного воспаления, появлению морфологических признаков атрофии. Подчеркивается роль генетической характеристики инфекта в неэффективности антихеликобактерной терапии. Отдельно освещается вопрос о влиянии сочетанного инфицирования слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр.

**Ключевые слова.** *Helicobacter pylori*, геном, желудок, слизистая оболочка, воспаление.

The literature review highlights the questions of the interaction of *Helicobacter pylori* and the human body. Modern data on the structure of the pathogenicity island in the *Helicobacter pylori* genome are presented. There is given a detailed description of both well-known virulence and pathogenicity factors of the infection (genes encoding the formation of urease subunits, in particular urel, cytotoxin associated gene A, vacuolating cytotoxin gen A, blood group associated binding adhesion, induced by contact with epithelium) and less studied ones (sialic acid-binding adhesion, adhesion-associated lipoprotein A and B, adhesin gene of *Helicobacter pylori*, Hp outer membrane protein). The significance of individual genes and proteins encoded by them in the development of chronic inflammatory process in diseases of the upper digestive tract, as well as in ulcer – and carcinogenesis is analyzed. Mechanisms of interaction of bacteria with epithelial cells of the gastric mucosa, adhesive and cytotoxic effects of *Helicobacter pylori*, factors of biofilm formation are described. The influence of the genetic structure of Infect on cytological composition of the gastric glands in the form of reduction of specialized glandular cells – chief and parietal cells of pyloric glands and the increase of endocrine cells in the pool is assessed. It is shown that colonization of the gastric mucosa by highly pathogenic strains of *Helicobacter pylori* contributes to the development of widespread pronounced and active inflammation in it, the appearance of morphological signs of atrophy. The role of the genetic characteristics of the infection in the failure of anti-helicobacter therapy is emphasized. Separately, the question of the effect of combined infection of the gastric mucosa with highly pathogenic strains of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus is highlighted.

**Keywords.** *Helicobacter pylori*, genome, stomach, gastric mucosa, inflammation.

*Helicobacter pylori* (Hp) отводится ведущая роль в этиопатогенезе гастродуоденальной патологии. Показано, что при хроническом гастрите этот инфект встречается у 60–80 %, а при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 98–100 % [1–3]. Однако в вопросе взаимодействия Hp и макроорганизма остается много нерешенных вопросов. Во-первых, существует диссоциация между числом лиц, у которых обнаруживается Hp, и частотой Hp-ассоциированных заболеваний, распространенность которых в 2–3 раза ниже показателей инфицированности Hp в популяции. Во-вторых, далеко не всех случаях этиотропное лечение приводит к эрадикации Hp, и даже при успешной те-

рапии у многих пациентов наблюдается реинфицирование. В-третьих, отсутствует строгий параллелизм между тяжестью воспаления в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и степенью ее обсемененности Hp. Все эти обстоятельства могут объясняться существованием различий в генетической характеристике Hp, определяющих патогенные и вирулентные свойства микроорганизма, а значит, и тяжесть хронического воспаления СОЖ, которое вызовет инфект у каждого конкретного пациента [4].

Характер взаимоотношений Hp и человеческого организма продолжает оставаться предметом научной дискуссии. Возможность длительной (продолжительностью до не-

скольких десятилетий) персистенции *Hr* в СОЖ без развития значимого воспалительного процесса в ней позволяет расценивать данную ситуацию как симбиоз, когда бактерия выступает в качестве комменсала. Полагают, что в результате эволюции *Hr* выработала способность к такой регуляции иммунной системы человека, что ее ответ становится неопасным для обоих симбионтов. По мнению М. Blaser, колонизация СОЖ *Hr* с позиций симбиоза не должна приводить к формированию у хозяина такого патологического процесса, который привел бы к возникновению у него тяжелого заболевания, приводящего к гибели [5]. Пилорический хеликобактериоз подчиняется общим закономерностям развития эпидемиологического процесса, согласно которым в ходе эволюционирования микроорганизма наблюдается уменьшение его агрессивных свойств [6]. Эти положения подтверждаются клинической практикой. С одной стороны, доля больных с *Hr*-ассоциированными заболеваниями, у которых развивается аденокарцинома желудка, не превышает 1 %. С другой стороны, именно *Hr* рассматривается в качестве важнейшего фактора утяжеления патологического процесса, а также ульцеро-и канцерогенеза [7–9].

Способность *Hr* заселять организм хозяина (вирулентность) обусловлена рядом факторов, одним из важнейших из них является наличие жгутиков, обеспечивающих возможность передвижения бактерии в слое вязкой слизи, покрывающей снаружи СОЖ, что определяет степень обсемененности последней *Hr* [10].

На первом этапе взаимодействия *Hr* с макроорганизмом главным фактором его вирулентности считается свойство адгезии к эпителиоцитам СОЖ. Этот процесс обес-

печивают липополисахариды и протеины цитоплазматической мембраны *Hr*, а также ряд литических ферментов, которые секретирует инфект: муциназа, протеазы, липаза, каталаза. Энзимы способствуют деполимеризации структур наружного слизистого слоя, покрывающего СОЖ [11]. Одновременно они повреждают ее и подавляют иммунный ответ макроорганизма. Считается, что *Hr* строго избирательно адгезируется к клеткам поверхностного эпителия только СОЖ. Что касается возможности заселения им слизистой оболочки ДПК, то на этот счет нет единой точки зрения. Доминирует представление о том, что *Hr* может колонизировать луковицу ДПК только при метаплазии ее эпителия. По другим данным, *Hr* может заселять также и морфологически неизмененную слизистую ДПК [12].

Экспансия *Hr* со временем усиливается за счет взаимодействия ее сialogликопротеина и протеинов, связывающих гепарин, со специфическими конъюгатами в СОЖ и клетках иммунной системы. В поздних стадиях воспалительного процесса на фоне активации тканевого плазминогена и образования пламина *Hr* способна распространяться по СОЖ в горизонтальном направлении. Доказана возможность внутриклеточного проникновения *Hr*. Это служит одним из объяснений ее длительного персистирования, несмотря на повторные курсы эрадикационной терапии [10, 11].

Оптимум pH для жизнедеятельности *Hr* составляет от 6–7 единиц, тогда как интрагастральная кислотность, как известно, существенно выше. Для преодоления разрушающего воздействия HCL и создания для себя комфортной среды обитания *Hr* имеет два фактора вирулентности. Первый из них представлен гликокаликсом – капсулоподобной

оболочкой, расположенной снаружки от клеточной стенки. По химическому составу он представляет собой гель, состоящий из воды и гликопротеидов. Наличие в нем большого количества анионов обеспечивает барьерную функцию, защищающую цитоплазму *Hp* от диффузии веществ из внешней среды. Доказано, что именно гликокаликс во многом делает *Hp* невосприимчивым к антибиотикам и позволяет противостоять иммунной системе человека. Вторым фактором является уреаз. Уникальное свойство *Hp* состоит в том, что этот фермент перемещается и адсорбируется на цитоплазматической мембране, располагаясь не только в цитоплазме, но и на поверхности бактериальной клетки [11].

Уреаз *Hp* представляет собой гексамер, содержащий ионы никеля. В генном кластере, кодирующем ее синтез, описано 7 генов. Гены *UreA* и *UreB* обеспечивают структурные субъединицы фермента, *UreB* имеет также отношение к хемотаксису лейкоцитов. *UreA* стимулирует NO-синтазу – фермент, катализирует реакцию образования окиси азота – одного из универсальных факторов воспаления. Таким образом, уреаз усиливает воспалительную реакцию в СОЖ. Гены *Ure E*, *F*, *G* и *H* кодируют формирование дополнительных белков, необходимых для сборки молекулы и включения в нее никеля. Особую роль играет ген *UreI*, который обеспечивает образование специального канала для водородных ионов. Именно через него идет транспорт мочевины в цитоплазму *Hp*, где она в последующем гидролизруется [13]. Аммиак нейтрализует HCL, создавая вокруг бактерии локусы с оптимальными для нее значениями pH (около 7 единиц). Одновременно он, являясь токсичным агентом, оказывает прямое повреждающее действие на эпителиоциты СОЖ. Защелачивание сре-

ды стимулирует G-клетки, что усиливает секрецию HCl, поддерживая состояние гиперацидности. С другой стороны, в условиях щелочной среды система оксидазных ферментов продуцирует активные формы кислорода, повреждающие ткань СОЖ. Следовательно, при значениях pH менее 6 токсический эффект оказывает непосредственно уреаз, а при pH более 8 – оксидазы [10].

Около 40 генов *Hp* объединены в одном из сегментов хромосомы, в так называемый островок патогенности (pathogenicity island – PAI). Протеины, образование которых кодируется ими, рассматриваются в качестве факторов патогенности. Основными из них являются белки *CagA*, *VacA*, *iceA* и *babA* [14]. Показано, что штаммы *Hp* с частично или полностью утраченным островком патогенности обладают меньшей способностью вызывать прогрессирование воспалительного процесса, чем штаммы с PAI [6].

Значительная генетическая изменчивость *Hp* обуславливает известный феномен «ускользания» инфекта от иммунной системы макроорганизма. Следствием этого служит недостаточный иммунный ответ, а также развитие резистентности к антибактериальным препаратам. Основными причинами генетического полиморфизма *Hp* является рекомбинация, а также мутации, которые у него происходят весьма часто.

Маркером островка патогенности считают цитотоксинассоциированный ген A (cytotoxin associated gene A) – *CagA*. Он выявляется у 50 – 60 % штаммов *Hp*, которые по этому признаку подразделяются на *CagA*-позитивные и *CagA*-негативные. *CagA* рассматривают как специфический ген, который появился в связи с колонизацией *Hp* организма человека. Он кодирует синтез одноименного критического иммунодоми-

нантного белка – CagA – одного из главных факторов патогенности *Hp*.

Биологические CagA-эффекты многообразны. Он непосредственно участвует в разрушении целостности эпителиального покрова СОЖ, индуцирует нарушение процессов клеточного обновления в ней в виде неконтролируемой пролиферации эпителиоцитов и лимфоидных клеток, участвует в секреции провоспалительных цитокинов [15–17].

В островке патогенности *Hp* имеются белки особой секреторной системы, которая осуществляет транспортировку эффекторных молекул инфекта в эпителиоциты СОЖ. Данные протеины строят специфическую шприцеобразную структуру, посредством которой происходит проникновение CagA в клетки хозяина. Попадая в цитоплазму CagA подвергается фосфорилированию тирозиновыми протеинкиназами. Это нарушает межклеточные контакты и цитоскелет эпителиоцитов, в результате чего в них происходят морфологические изменения, а также уменьшается подвижность клетки, замедляющая процессы регенерации эпителия [11]. Происходит активация апоптоза, стимуляция выработки интерлейкинов [18, 19]. При сравнении *Hp*-ассоциированных и *Hp*-неассоциированных пациентов было установлено, что продукция IL-1 $\alpha$  имела место только при наличии *Hp*, одновременно повышались концентрации IL-1 $\beta$  и IL-8. Следовательно, *Hp* вызывает синтез провоспалительных цитокинов в СОЖ инфицированных лиц [13]. Выработка интерлейкинов способствует активации хемотаксиса нейтрофилов в зону воспаления, что также является фактором его поддержания. Попадая в эпителий, CagA стимулирует внутриклеточную сигнальную систему SHP-2, выработку хемотаксина IL-8, который активирует

миграцию нейтрофильных лейкоцитов в СОЖ и способствует активации и транслокации в ядро основного провоспалительного белка NF-kB. Последний включает гены, обеспечивающие дальнейшую продукцию цитокинов 1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .

Существует два типа CagA: западный (ABC) и восточноазиатский (ABD), различающиеся последовательностью аминокислот. ABD обладает более прочным связыванием с SHP-сайтом. В связи с этим воздействие на СОЖ характеризуется выраженным воспалением с высокой вероятностью развития атрофического процесса. В Японии этот тип CagA выявлен практически у всех больных раком желудка. В Западной Европе доминирует ABC – тип CagA, ассоциированный преимущественно с язвенной болезнью и хроническим гастритом [1,11].

Ген CagA считается важным регулятором местного иммунного ответа в СОЖ. Доказательствами этого служат его ассоциация с высоким уровнем нейтрофильной инфильтрации и с активацией высвобождения IL-8. Однако штаммы *Hp*, не содержащие в своем генотипе CagA, также могут вырабатывать данный провоспалительный цитокин. Таким образом, экспрессия CagA – не единственный механизм регуляции местного иммунного ответа организма на колонизацию *Hp* [12, 20].

Ген VacA (vacuolating cytotoxin gen A) кодирует синтез вакуолизирующего цитотоксина, вызывающего образование вакуолей в эпителиоцитах СОЖ. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду, что привлекает внутрь клетки аммиак и другие вещества, притягивающие воду. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматиче-

ской мембраны и клеточной смерти [6]. Экспрессия VacA, определяющая секрецию vacuolating cytotoxin, зависит от состава гена: существуют подтипы s (s1a, s1b, a1c, s2) и m (m1 и m2). Максимальной цитотоксической активностью характеризуются штаммы s1m1; при этом же генотипе отмечается самая высокая плотность колонизации *Hp* в СОЖ. Штаммы s2m2, напротив, проявляют незначительную патогенность [21].

Другими неблагоприятными эффектами vacA являются ингибирование секреции HCL в париетальных, увеличение синтеза пепсиногена в главных клетках, угнетение расщепляющей способности эндосом и лизосом, клеточной пролиферации, повреждение митохондрий, нарушение презентации антигенов. Между CagA- и VacAs1-генотипами *Hp* существует ассоциация, поэтому большинство VacAs1-штаммов являются CagA-позитивными [10].

В эксперименте было показано, что воздействие VacA на клетки желудочного эпителия вызывает повышение проницаемости их цитомембран для мелких молекул. Предполагается, что данный протеин может принимать участие в обеспечении питания инфекта. Он в определенной мере активизирует апоптоз, что усиливает аммоний, образующийся при гидролизе мочевины из-за уреазной активности *Hp* [22].

Необходимым условием реализации патогенного эффекта *Hp* можно считать его способность фиксироваться на клетках кровяного эпителия. Адгезия бактерии резко снижает возможность ее элиминации из организма. Она осуществляется за счет взаимодействия между лигандами *Hp* и соответствующими рецепторами на цитоплазматической мембране клеток СОЖ. Этот процесс находится под контролем специального гена

BabA (blood group associated binding adhesion). Он кодирует образование одноименного протеина, который является посредником сцепления между антигенами Lewis<sup>b</sup> на эпителиальных клетках СОЖ и *Hp*.

К настоящему времени описано два варианта гена: BabA и BabB, при этом BabA, в свою очередь, подразделяется на BabA<sub>1</sub> и BabA<sub>2</sub>. Последние различаются между собой двумя вставками из десяти нуклеотидов, и именно данные участки кодируют адгезин, обеспечивающий фиксацию *Hp* на эпителиальном покрове СОЖ. Ген – регулятор синтеза белка babA был идентифицирован как BabA<sub>2</sub>. Адгезия *Hp* служит защитой от кислой среды желудка, а также от ее возможного смещения вследствие его перистальтики [23].

Существуют и другие факторы адгезии *Hp*, в частности sabA, alpA, B, hpaA. sabA (sialic acid-binding adhesin) способствует связи *Hp* с сиалосодержащими структурами СОЖ. Ген SabA, отвечающий за продукцию одноименного белка, способствует персистенции *Hp* и поддержанию хронического воспаления в СОЖ. Alp A/B (adherence-associated lipoprotein A and B) – гомологичные гены, кодирующие синтез одноименных поверхностных адгезинов. Alp B также участвует в образовании биопленок. HpaA (adhesin gene of *Helicobacter pylori*) принимает участие в процессе фиксации инфекта к цитоплазме эпителиоцита СОЖ [24]. Он обеспечивает синтез одноименного протеина и также усиливает адгезию *Hp* и колонизацию им СОЖ.

В ряде исследований доказано, что комбинация нескольких факторов патогенности может усилить эффект каждого из них в отдельности. В частности, сочетание CagA + VacA s1 + Bab A<sub>2</sub>, названное триплексом генов, ассоциируется с большей выраженностью воспаления в СОЖ, высоким риском

развития эрозивно-язвенных процессов, интестинальной метаплазии, а также аденокарциномы желудка [1].

Еще одним фактором патогенности *Hp* служит ген цитотоксичности – *IceA* (induced by contact with epithelium), который активируется при контакте инфекта с эпителием СОЖ. Выделяют две его аллельные формы: *IceA*<sub>1</sub> и *IceA*<sub>2</sub>. Инфицирование *IceA*<sub>1</sub> ассоциируется с большей степенью инфильтрации СОЖ нейтрофилами. Доказано также, что *IceA*<sub>1</sub>, наряду с *BabA*, индуцирует адгезию *Hp* к эпителиоцитам СОЖ [20].

Кроме четырех хорошо изученных основных факторов патогенности, описанных выше, существуют и менее исследованные гены, среди которых следует назвать семейство *Nor* (Q, Z, P) и *OipA*. Гены *Nor* (*Hp* outer membrane protein) кодируют синтез соответствующих мембранных белков. Они усиливают обсемененность СОЖ, а *NorQ* ассоциируется с наличием в геноме инфекта *CagA* и *VacA* s<sub>1</sub>. Показано, что *NorQ* чаще выделяется от больных, имеющих язву желудка и ДПК, то есть может рассматриваться как один из ulcerогенных факторов *Hp* [13]. Ген *OipA* (outer inflammatory protein) выявляется у всех *Hp*-инфицированных и может иметь два состояния: функциональное (on) и нефункциональное (off). В первом случае ген *OipA* кодирует синтез одноименного белка, являющегося фактором вирулентности, и такие больные, как правило, имеют высокую обсемененность СОЖ, выраженную инфильтрацию нейтрофилами, у них чаще выявляется атрофический гастрит и интестинальная метаплазия. Этот ген ассоциируется с *CagA*<sup>+</sup> статусом [25].

Особое значение для выживания *Hp* в организме человека имеет способность микроба к образованию биопленок. Это зависит

как от факторов окружающей среды (температура, концентрация кислорода, pH и др.), так и от структуры генома бактерии. Формирование биопленок снижает эффективность терапии, а препараты, направленные на уменьшение интенсивности их образования, могут способствовать эрадикации [26, 27].

В ряде работ изучалось влияние генетической структуры *Hp* на проявления гастродуоденальной патологии. Показано, что положительный *CagA*- и *VacA*-статус усиливает выраженность воспаления в СОЖ [28]. Наличие в геноме *Hp* *BabA*<sub>2</sub> увеличивает риск развития язвы ДПК и формирования аденокарциномы желудка, его отсутствие улучшает результаты антихеликобактерной терапии [12]. Доказана ассоциация *IceA*<sub>1</sub> с возникновением язвенного дефекта в слизистой оболочке ДПК [11].

Установлено, что результативность антихеликобактерной терапии во многом зависит от генетической характеристики *Hp*. При инфицировании больных *CagA*-позитивными штаммами *Hp* ее эффективность существенно уменьшается [17].

Весьма важным в практическом отношении является то, что у одного и того же индивидуума одновременно могут выявляться штаммы, имеющие различную генетическую характеристику. Например, может наблюдаться сосуществование *CagA* – *VacA*-позитивного и негативного *Hp*. Это может быть следствием рекомбинации между штаммами, которая постоянно осуществляется *Hp* с целью его лучшей приспособляемости к условиям существования в желудочно-кишечном тракте хозяина. Другая причина данного явления – суперинфекция. При проведении антихеликобактерной терапии может быть достигнута эрадикация штаммов *Hp*, чувствительных к антибактериальным

средствам. Одновременно те микроорганизмы, которые имеют структуру генома, повышающего их резистентность к лечению, могут оставаться в СОЖ и поддерживать в ней воспалительный процесс [6].

В последние годы получены данные, согласно которым патогенный эффект *Hr* значительно усиливается при персистировании в СОЖ вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ). Показано, что при наличии такого микстинфицирования (*Hr* + ВЭБ) в ней наблюдается увеличение выраженности, активности и распространенности воспалительного процесса. У ВЭБ- и *Hr*-позитивных пациентов достоверно чаще регистрируется атрофия СОЖ. Установлено, что вирусно-бактериальное коинфицирование сопровождается характерной эндоскопической картиной слизистой оболочки нижней трети пищевода, кардии, фундального и антрального отделов желудка, луковицы ДПК в виде отека и гиперемии, появления узловатости, эрозий и язв. При морфологическом исследовании этой категории пациентов регистрируются более выраженные изменения СОЖ, что проявляется дистрофией поверхностного эпителия, повышением числа межэпителиальных лимфоцитов, инфильтрацией собственной пластинки [29–31]. Сочетанная колонизация слизистой желудка *Hr* и ВЭБ – фактор неэффективности антихеликобактерного лечения [32].

Колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hr* сопровождается изменениями ее нормального клеточного состава в виде редукции пула специализированных glanduloцитов – париетальных клеток пилорических и главных клеток фундальных желез, увеличения числа эндокринных клеток, а также появлением морфологических признаков атрофии [33–35], снижает процент больных, у которых имеет место эрадикация *Hr* [36].

*Hr* имеет в составе клеточной стенки антиген, сходный с антигенами крови Levis<sup>x</sup> и Levis<sup>y</sup>, который экспрессируется на цитоплазме эпителиоцита. Вырабатываемые в ответ на это антитела могут быть активны в отношении СОЖ, приводя к формированию аутоиммунного гастрита [37].

## Выводы

1. Генетическая характеристика *Hr* играет важнейшую роль в реализации патогенного эффекта бактерии на СОЖ, что в значительной степени определяет характер и степень выраженности структурных нарушений в СОЖ. Последнее обстоятельство детерминирует прогноз заболевания и эффективность антихеликобактерной терапии.

2. Однако многие вопросы влияния различных штаммов *Hr* на течение хронической воспалительной патологии верхнего отдела пищеварительного тракта требуют дальнейшего изучения.

## Библиографический список

1. Нижевич А.А., Валеева Д.С. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М 2017; 129–201.
2. Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. New England Journal of Medicine 2019; 380: 1158–1165.
3. Sepponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2015; 6 (50): 657–667.
4. Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуоде-



нальных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия 2019; 2 (19): 19–27.

5. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. Journal of Clinical Investigation 1997; 100 (4): 759–762.

6. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 1: 52–59.

7. Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via oxidative stress? Journal of Biological Chemistry 2006; 4 (387): 361–364.

8. Choi H.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.H., Kook M.-Ch., Park B., Joo J. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. New England Journal of Medicine 2020; 382: 427–436.

9. Toracchio S., Caruso R.A., Perconti S., Rigoli L., Betri E., Neri M., Verginelli F., Mariani-Costantini R. Evolutionarily-related *Helicobacter pylori* genotypes and gastric intraepithelial neoplasia in a high-risk area of Northern Italy. Microorganisms 2020; 3 (8): 324–330.

10. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018; 1 (20): 14–23.

11. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет 2018; 3 (8): 273–283.

12. Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. New England Journal of Medicine 2019; 380: 1158–1165.

13. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes World

Journal of Gastroenterology 2019; 25 (7): 4870–4884.

14. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S.-C., Jung M.-H., Shin M.-R., Kang H.-L., Lee W.-K. Genetic variation in the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. Brazilian Journal of Microbiol 2020; 51: 1093–1101

15. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань 2016; 172.

16. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. International Journal of Molecular Sciences 2020; 21: 7430–7446.

17. Knorr J., Ricci V., Hatakeyama M., Backert S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: is CagA a Toxin or not? Trends in Microbiology 2019; 27: P. 731–738.

18. Cover T.L. Role of *Helicobacter pylori* CagA in modulation gastrin expression. Gut 2012; 7 (61): 965–966.

19. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* *cag*, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. Proceeding of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Science 2017; 4 (93): 196–219.

20. Abu-Taleb A.M.F., Randa S.A., Abdel-Hady A., Omran F.H., El-korashi L.A., El-bady H.A., El-Gebaly A.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* *cagA* and *iceA* genes and their association with gastrointestinal diseases. International Journal of Microbiology 2018; 4: 1–7.

21. Sinnott C.G., Letley D.P., Narayanan G.L., Patel S.R., Hussein N.R., Zaitoun A.M., Robinson K., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* *vacA*

transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *International Journal of Clinical Pathology* 2016; 69: 968–973.

22. Bartpho T.S., Wattanawongdon W., Tongtaewee T., Paoim C., Kangwantis K., Dechsukhum C. Precancerous gastric lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA+/oipA+ genotype increase risk of gastric cancer. *BioMed Research International* 2020; 18: 4–12.

23. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 465–472.

24. Gutierrez-Escobar A.J., Mendez-Cal-lejas G., Acevedo O., Bravo M.M. Rapid evolution of the *Helicobacter pylori* AlpA adhesion in a high gastric cancer risk region from Colombia. *Peer Journal* 2018; 6 (25): 4846–4866.

25. Horridge D.N., Begley A.A., Kim J., Aravindan N., Fan K., Forsyth M.H. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathogens and Disease* 2017; 8 (75): 31.

26. Fauzia K.A., Miftabussurur M., Syam A.F., Waskito L.A., Dooban D., Rezkiitha Y.A.A., Matsumoto T., Tuan V.P., Akada J., Yonezawa H., Kamiya S., Yamaoka Y. Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Toxins* 2020; 12: 473–487.

27. Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E., Ponce M.C., Bravo M.M., Canzian F., Kato I. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 846–461.

28. Кормищиков И.С., Спивак Е.М., Левит Р.М. Особенности хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в зависимости от молекулярно-генетической характеристики *Helicobacter pylori* у подростков. *Пермский медицинский журнал* 2014; 5 (31): 30–33.

29. Вольнец Н.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна – Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии* 2018; 4 (16): 5–12.

30. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистировании вируса Эпштейна-Барр у детей. *Вопросы детской диетологии* 2013; 1 (11): 63–65.

31. Спивак Е.М., Левит Р.М., Кормищиков И.С. Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ее сочетанном бактериально-вирусном инфицировании в детском и подростковом возрасте. *Вестник Костромского государственного университета им. А.Н. Некрасова* 2014; 7 (20): 56–58.

32. Аккуратова И.С., Спивак Е.М., Манякина О.М. Коинфицирование слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна – Барр как фактор неэффективности антихеликобактерной терапии хронического гастрита у подростков. *Пермский медицинский журнал*. 2019; 1 (36): 27–30.

33. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Функциональная характеристика клеток слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей. *Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова* 2014; 5 (14): 36–38

34. Левит Р.М., Стивак Е.М., Акжуратова И.С. Особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 3 (13): 14–16.

35. Стивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 4 (13): 38–45.

35. Стивак Е.М. Особенности диагностики атрофического гастрита у детей и подростков. Смоленский медицинский альманах 2020; 2: 195–199.

36. Манякина О.М., Стивак Е.М., Акжуратова И.С. Эффективность антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori*. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2019; 1 (18): 133–136

37. Стивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2017; 1 (15): 25–29.

## REFERENCES

1. Nizhevich A.A., Valeeva D.S. *Helicobacter pylori* infection in childhood: modern aspects of diagnosis and treatment. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej*. Moscow: Medpraktika-M 2017; 129–201 (in Russian).

2. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1158–1165.

3. Sepponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015; 6 (50): 657–667.

4. Cimmmerman Ja.S. Critical analysis of the concept of the leading role of *Helicobacter pylori* infection in the development of gastroduodenal

diseases. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* 2019; 2 (19): 19–27 (in Russian).

5. Blaser M.J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 100 (4): 759–762.

6. Baryshnikova N.V., Suworov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskij Ju.P. The role of genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases of the digestive system: from theory to practice. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2009; 1: 52–59 (in Russian).

7. Correa P. Does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer via oxidative stress? *Journal of Biological Chemistry* 2006; 4 (387): 361–364.

8. Choi Il.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y-Il, Kook M-Ch., Park B., Joo J. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 427–436.

9. Toracchio S., Caruso R.A., Perconti S., Rigoli L., Betri E., Neri M., Verginelli F., Mariani-Costantini R. Evolutionarily-related *Helicobacter pylori* genotypes and gastric intraepithelial neoplasia in a high-risk area of Northern Italy. *Microorganisms* 2020; 3 (8): 324–330.

10. Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological properties and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* 2018; 1 (20): 14–23 (in Russian).

11. Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Ju.V., Guljaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. Factors contributing to successful colonization. *Infekcija i immunitet* 2018; 3 (8): 273–283 (in Russian).

12. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 1158–1165.

13. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World*

*Journal of Gastroenterology* 2019; 25 (7): 4870–4884.

14. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-H., Shin M-R., Kang H-L., Lee W-K. Genetic variation in the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. *Brazilian Journal of Microbiol* 2020; 51: 1093–1101.

15. Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezbin A.S. Chronic gastroduodenitis in children: clinical options, features of diagnosis and treatment. *Jaroslavl: Filigran'* 2016; 172 (in Russian).

16. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21: 7430–7446.

17. Knorr J., Ricci V., Hatakeyama M., Backert S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: is CagA a Toxin or not? *Trends in Microbiology* 2019; 27: 731–738.

18. Cover T. L. Role of *Helicobacter pylori* CagA in modulation gastrin expression. *Gut* 2012; 7 (61): 965–966.

19. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* cag, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proceeding of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Science* 2017; 4 (93): 196–219.

20. Abu-Taleb A.M.F., Randa S.A., Abdel-Hady A., Omran F.H., El-korashi L.A., El-hady H.A., El-Gebaly A.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and iceA genes and their association with gastrointestinal diseases. *International Journal of Microbiology* 2018; 4: 1–7.

21. Sinnott C.G., Letley D.P., Narayanan G.L., Patel S.R., Hussein N.R., Zaitoun A.M., Robinson K., Atherton J.C. *Helicobacter pylori* vacA

transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *International Journal of Clinical Pathology* 2016; 69: 968–973.

22. Bartpho T.S., Wattana Wongdon W., Tongtaewee T., Paoi C., Kangwantis K., Dechsukhum C. Precancerous gastric lesions with *Helicobacter pylori* vacA+/babA+/oipA+ genotype increase risk of gastric cancer. *BioMed Research International* 2020; 18: 4–12.

23. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 465–472.

24. Gutierrez-Escobar A.J., Mendez-Callejas G., Acevedo O., Bravo M.M. Rapid evolution of the *Helicobacter pylori* AlpA adhesion in a high gastric cancer risk region from Colombia. *Peer Journal* 2018; 6 (25): 4846–4866.

25. Horridge D.N., Begley A.A., Kim J., Aravindan N., Fan K., Forsyth M.H. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathogens and Disease* 2017; 8 (75): 31.

26. Fauzia K.A., Miftabussurur M., Syam A.F., Waskito L.A., Doohan D., Rezkiha Y.A.A., Matsumoto T., Tuan V.P., Akada J., Yonezawa H., Kamiya S., Yamaoka Y. Biofilm formation and antibiotic resistance phenotype of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Toxins* 2020; 12: 473–487.

27. Rizzato C., Torres J., Kasamatsu E., Ponce M.C., Bravo M.M., Canzian F., Kato I. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Microbiology* 2019; 10: 846–461.

28. Kormsbhikov I.S., Spivak E.M., Levit R.M. Features of chronic inflammatory process in the

gastric mucosa depending on the molecular genetic characteristics of *Helicobacter pylori* in adolescents. *Permskij medicinskij zhurnal* 2014; 5 (31): 30–33 (in Russian).

29. Volynec N.V., Hawkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Ju. Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* infection and Epstein – Barr virus infection. *Voprosy detskoj dietologii* 2018; 4 (16): 5–12 (in Russian).

30. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Features of the course of chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* in the persistence of Epstein-Barr virus in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2013; 1 (11): 63–65 (in Russian).

31. Spivak E.M., Levit R.M., Kormshbikov I.S. Features of the inflammatory process in the gastric mucosa with its combined bacterial-viral infection in childhood and adolescence. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.N. Nekrasova* 2014; 7 (20): 56–58 (in Russian).

32. Akkuratova I.S., Spivak E.M., Manjakina O.M. Infection of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus as a factor of ineffectiveness of anti-helicobacter therapy for chronic gastritis in adolescents. *Permskij medicinskij zhurnal* 2019; 1 (36): 27–30 (in Russian).

33. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Functional characteristics of cells of the gastric

mucosa in its chronic inflammation in children. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.A. Nekrasova* 2014; 5 (14): 36–38 (in Russian).

34. Levit R.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii* 2015; 3 (13): 14–16 (in Russian).

35. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii* 2015; 4 (13): 38–45 (in Russian).

36. Manjakina O.M., Spivak E.M., Akkuratova I.S. Efficiency of antihelicobacter therapy in chronic gastritis in adolescents depending on the genetic structure of *Helicobacter pylori*. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* 2019; 1 (18): 133–136 (in Russian).

37. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 1 (15): 25–29 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 08.12.2020

# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

---

УДК 616.11-089:616.1-77

DOI: 10.17816/pmj381100-107

## ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СТВОРОК АУТОПЕРИКАРДОМ ПО МЕТОДИКЕ ОЗАКИ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА

**Б.К. Кадыралиев<sup>1,2</sup>, В.Б. Арутюнян<sup>1</sup>, В.А. Чрагян<sup>1</sup>, М.Н. Аскадинов<sup>1</sup>,  
С.Т. Энгиноев<sup>3,4</sup>, С.В. Кучеренко<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>3</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань,

<sup>4</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Россия

## MINIMALLY INVASIVE OZAKI PROCEDURE FOR AORTIC VALVE DISEASE. PRELIMINARY RESULTS

**B.K. Kadyraliev<sup>1,2</sup>, V.B. Arutyunyan<sup>1</sup>, V.A. Chragyan<sup>1</sup>, M.N. Askadinov<sup>1</sup>,  
S.T. Enginoyev<sup>3,4</sup>, S.V. Kucherenko<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>Sukbanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>3</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan,

<sup>4</sup>Astrakhan State Medical University, Russian Federation

---

© Кадыралиев Б.К., Арутюнян В.Б., Чрагян В.А., Аскадинов М.Н., Энгиноев С.Т., Кучеренко С.В., 2021

тел. +7 922 310 08 88

e-mail: sergeiviktorovichkucherenko@gmail.com

[Кадыралиев Б.К. – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург; Арутюнян В.Б. – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, сердечно-сосудистый хирург; Чрагян В.А. – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 3, сердечно-сосудистый хирург; Аскадинов М.Н. – сердечно-сосудистый хирург; Энгиноев С.Т. – сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; Кучеренко С.В. (\*контактное лицо) – ординатор, сердечно-сосудистый хирург].

© Kadyraliev B.K., Arutyunyan V.B., Chragyan V.A., Askadinov, M.N., Enginoyev S.T., Kucherenko S.V., 2021

tel. +7 922 310 08 88

e-mail: sergeiviktorovichkucherenko@gmail.com

[Kadyraliev B.K. – Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon; Arutyunyan V. B. – MD, PhD, Head of Cardiac Surgery Unit № 1, cardiovascular surgeon; Chragyan V.A. – MD, PhD, Head of Cardiac Surgery Unit № 3, cardiovascular surgeon; Askadinov M. N. – cardiovascular surgeon; Enginoyev S.T. – cardiovascular surgeon; Assistant, Department of Cardiovascular Surgery; Kucherenko S. V. (\*contact person) – resident, cardiovascular surgeon].

**Цель.** Осуществлена оценка эффективности и выполнимости хирургического метода реконструкции аортального клапана с использованием аутологичного перикарда, обработанного глутаральдегидом, при различных заболеваниях клапанов аорты: стенозов аорты, аортальной регургитации, ревматической и дегенеративной болезни аортального клапана. Описанный метод был предложен Ozaki в 2014 г.

**Материалы и методы.** Проанализировано 10 случаев мини-стернотомии в сочетании с операцией Озаки, которые были осуществлены в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова».

**Результаты.** Внутрибольничной смертности зафиксировано в нашем исследовании не было. Интраоперационно не потребовалось перехода к полной стернотомии. Среднее время пережатия аорты составило 84,6 ( $\pm 14,5$ ) мин, среднее значение ИК – 103,1 ( $\pm 17,7$ ) мин, среднее время вентиляции – составило 8,4 ч, а среднее время в ПИТ 1,6 дня.

**Выводы.** Минимально инвазивный подход, комбинированный с операцией Озаки, выполним, является альтернативой обычной стернотомии и должен быть использован для пациентов в тяжелом состоянии, с сопутствующими заболеваниями.

**Ключевые слова.** Операция Озаки, мини-стернотомия, реконструкция аортального клапана, аутоперикарда.

**Objective.** To assess the efficiency and realizability of the surgical technique of aortic valve reconstruction using autologous pericardium treated by glutaraldehyde in different aortic valve diseases such as aortic stenosis, aortic regurgitation, rheumatic and degenerative diseases of aortic valve. In 2014, Ozaki presented the technique described.

**Materials and methods.** In this work we analysed 10 cases of ministernotomy combined with Ozaki procedure in patients operated at "Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery".

**Results.** No hospital mortality was registered in our study. Intraoperatively, transition to a full sternotomy was not required. A mean time of aortic cross-clamping was 84.6 ( $\pm 14.4$ ) minutes, a mean value of artificial circulation was 103.1 ( $\pm 17.7$ ) minutes, a mean time of ventilation was 8.4 hours, and a mean time of staying in intensive care unit room was 1.6 days.

**Conclusions.** Minimally invasive approach combined with Ozaki procedure is realizable; it is an alternative to conventional sternotomy and should be used for patients in grave condition having concomitant diseases.

**Keywords.** Ozaki surgery, ministernotomy, aortic valve replacement, autopericardium.

## ВВЕДЕНИЕ

Протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения остается золотым стандартом при заболевании аортального клапана [1]. Более 60 лет прошло с тех пор, как была предпринята первая попытка сохранить свой нативный аортальный клапан. С тех пор много методов было предложено разными авторами [2]. Тем не менее операция Озаки все еще требует осторожности со стороны хирургов, также остается под вопросом использование специаль-

ных хирургических инструментов и применение особой техники в этой области [3].

В 2014 г. Ozaki сообщил об авторской методике реконструкции аортального клапана с использованием аутологичного перикарда, обработанного глутаральдегидом. Авторы утверждают, что их процедура может быть применена для широкого круга заболеваний клапанов аорты, в том числе аортального стеноза, регургитации аортального клапана, инфекционного эндокардита, эндокардита протезного клапана и аннулоаортальной эктазии [4].

И до Ozaki многие авторы сообщали об использовании аутологичного перикарда при восстановлении или замене аортального клапана и подчеркивали хорошие результаты этой операции, а именно прямого сшивания перикардиальной створки к нативному кольцу аортального клапана. Суть операции Озаки заключается в следующем: замене трех нативных аортальных створок аутологичным перикардом, обработанным глутаральдегидом. Одно из преимуществ этого метода – удовлетворительные градиенты на клапане при одновременном обеспечении более эффективной площади отверстия клапана [5]. Однако этот метод требует большого перикардиального лоскута размером не менее 7×8 см, что обычно влечет за собой необходимость полной стернотомии для выделения.

За последние 20 лет минимально инвазивная кардиохирургия получила огромное развитие и стала предпочтительным подходом для кардиохирургов. Развитие малоинвазивной клапанной хирургии создало интерес к объединению преимуществ этих двух достижений для совершенствования результатов у пациентов [6].

*Цель исследования* – провести оценку предварительных результатов минимально инвазивного метода протезирования аортального клапана в сочетании с операцией Озаки с использованием аутоперикарда, обработанного глутаральдегидом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 21 февраля 2017 г. по 22 января 2018 г. десяти пациентам с различными пороками аортального клапана выполнена операция Озаки через мини-стернотомию в ФЦССХ им. С.Г. Суханова Минздрава РФ.

Средний возраст пациентов – 67,4 г. 55,6 % из них составляли женщины. Показатели по Нью-Йоркской сердечной ассоциации составили в среднем 1,6. У большинства пациентов была удовлетворительная функция левого желудочка, а средняя фракция выброса левого желудочка составила 62,3 %. Доминирующая патология – дегенеративная болезнь клапана (6/9 пациентов, 66,7 %), и у четырех пациентов диагностирована болезнь двустворчатого аортального клапана. В общей сложности у 5 человек была тяжелая АР, у 3 – тяжелый аортальный стеноз, а у 2 – комбинированный стеноз и регургитация клапана (табл. 1, 2).

Пациенты, которым не выполнялась мини-стернотомия, относились к тяжелой группе больных, это были: повторные пациенты, лица с обширной кальцификацией аортального клапана и выносящего тракта левого желудочка, со сниженной фракцией выброса ЛЖ (менее 40 %). Нашим основным результатом было снижение внутрибольничной смертности и послеоперационных осложнений.

Таблица 1

#### Предоперационные характеристики корня аорты у пациентов

| Пациент | Пиковый градиент давления, mm Hg | Диаметр кольца аорты, mm |
|---------|----------------------------------|--------------------------|
| 1       | 85                               | 21                       |
| 2       | 69                               | 23                       |
| 3       | 88                               | 22                       |
| 4       | 98                               | 21                       |
| 5       | 87                               | 22                       |
| 6       | 89                               | 23                       |
| 7       | 96                               | 22                       |
| 8       | 110                              | 20                       |
| 9       | 90                               | 22                       |
| 10      | 79                               | 23                       |



Таблица 2

**Интероперационные  
и послеоперационные средние  
трансаортальные градиенты**

| Пациент | Интероперацион-<br>ный градиент | Послеоперацион-<br>ный градиент |
|---------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1       | 8                               | 9                               |
| 2       | 7                               | 10                              |
| 3       | 5                               | 7                               |
| 4       | 5                               | 6                               |
| 5       | 2                               | 4                               |
| 6       | 5                               | 7                               |
| 7       | 3                               | 4                               |
| 8       | 6                               | 7                               |
| 9       | 4                               | 8                               |
| 10      | 4                               | 7                               |

Результаты исследований, полученные из амбулаторных карт и путем анкетирования, заносились как в клиническую, так и в автоматизированную историю болезни (файлы формата Excel).

Хирургическая тактика была следующей. Пациент помещался в положение лежа на спине или на подушке под лопатками, чтобы облегчить воздействие на корень аорты и клапаны. Больной интубирован с использованием однопоточной эндотрахеальной трубки. Был осуществлен через кожный разрез длиной 7–10 см от яремной вырезки (рис. 1) через верхнюю мини-Т-стернотомию в 3-м или 4-м межреберье. Доступ к сердцу – продольная срединная стернотомия или мини-Т- или мини-Ј-стернотомия. Выбор доступа зависел от тяжести состояния пациента, обусловленного, например, большим объемом левого желудочка, выраженным кальцинозом аортального клапана по данным КТ аорты или ЭхоКГ. Интраоперационная ЧПЭхоКГ выполнялась для оценки пораженного аортального клапана перед стернотомией. Продольная сре-

динная стернотомия или мини-Ј-Т-стернотомия создают идеальные условия для манипуляции на всех отделах сердца. После Т-стернотомии проводился забор аутоперикарда (рис. 2).

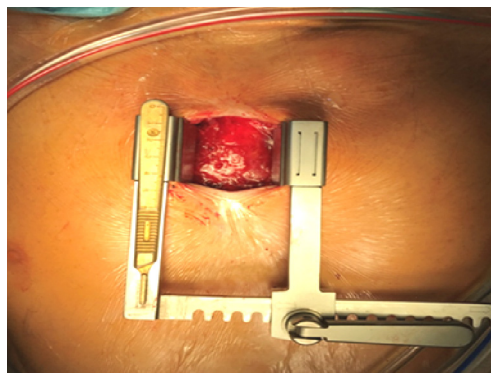


Рис. 1. Т-доступ

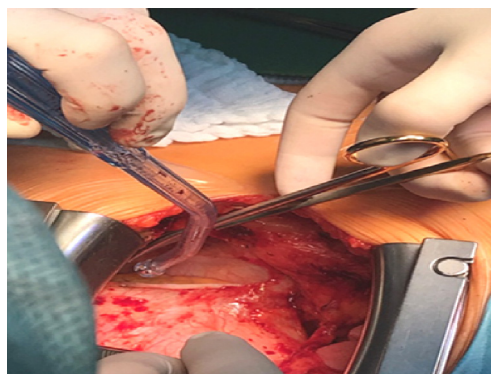


Рис. 2. Выделение перикарда

Далее фиксировали перикард в специальном приборе, предложенном автором операции, с помощью ножниц и влажных тупферов очищали шероховатую часть перикарда с целью профилактики эмболических осложнений (рис. 3).

После обработки альдегидом трехкратно, по 6 мин, промывали аутоперикард в физиологическом растворе.

Схема искусственного кровообращения (ИК) определялась в соответствии с требуе-

мой хирургической процедурой: канюляция аорты, ПП и НПВ; начало ИК; зажим на аорту; фибрилляция; аортотомия; дренаж в ЛЖ; селективная АКП. Защиту миокарда осуществляли методом тепловой кровяной кардиopleгии. Во всех случаях выполняли селективно. После аортотомии накладывали три П-образных шва на феторовых прокладках на каждую комиссуру для лучшей экспозиции АК. Нативные аортальные створки были затем осторожно иссечены, заметим, что кальциноз следует полностью удалить, чтобы добиться линии шва хорошего качества. После иссечения створок и тщательной декальцинации фиброзного кольца АК межкомиссуральное расстояние измеряли с помощью шаблонов, предложенных S. Ozaki (рис. 4).



Рис. 3. Фиксация перикарда

Далее по соответствующему трафарету выкраивали неостворки (рис. 5).

Выкроенные аутоперикардальные створки имплантировали по линии прикрепления нативных створок непрерывным обвивным швом с фиксацией комиссур П-образными швами на внешних тефлоновых прокладках.

У новых созданных створок были две границы – кольцевая и свободная. Кольцевая граница была пришита к нативному кольцу с использованием непрерывного шва с 4.0 Prolene (Ethicon Inc, Sommerville, NJ USA). На кольцо отношение интервала между каждым проколом на створке и кольцом аорты было 3:1. Это отношение было изменено до 1:1 в комиссуральной зоне. Дополнительный 4.0-проленовый шов был наложен на комиссуре

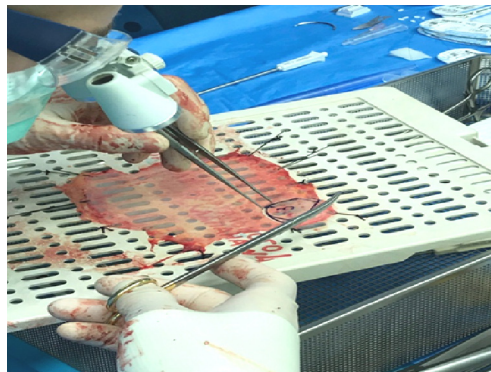


Рис. 5. Выкраивания неостворок

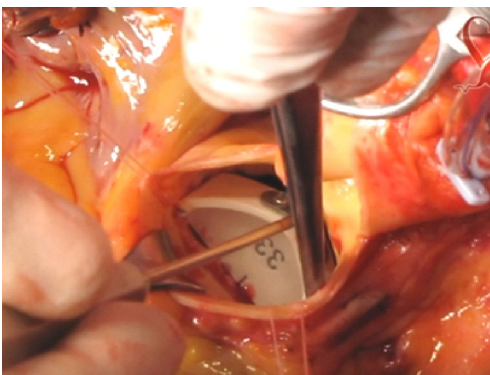


Рис. 4. Измерения с помощью шаблонов

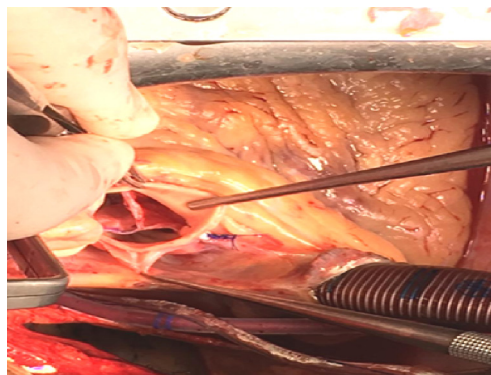


Рис. 6. Имплантация створок клапана

для усиления этой области. Коаптация нового клапана затем проверяется визуально и при постановке пристеночного отсоса (wall suction) в левый желудочек, чтобы увидеть, если створки коаптировали (рис. 6).

В случаях двустворчатого клапана необходима перестройка неокоммиссур для достижения трех равных неосинусов и хорошей коаптации нового клапана. Дополнительные швы с 6.0 Prolene с использованием заплат также важны для укрепления этой области.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внутрибольничной или 30-дневной смертности не зафиксировано в нашем исследовании. Кроме того, интраоперационно не потребовалось перехода к полной стернотомии. Среднее время пережатия аорты составило 84,6 ( $\pm 14,5$ ) мин, среднее значение ИК – 103,1 ( $\pm 17,7$ ) мин, среднее время вентиляции – 8,4 ч, а среднее время в ПИТ – 1,6 дня. Время ИК для выделения перикарда снижалось с каждым последующим случаем и теперь колеблется в пределах 20 мин, и оно может даже уменьшиться в будущем.

По данным литературы, основными преимуществами протезирования АК из мини-Т-стернотомии является короткое время пребывания в ОРИТ и в стационаре, меньшие кровопотери и потребность в переливании донорской крови, длительность ИВЛ, частота послеоперационных ФП и почечной недостаточности [7]. Несмотря на это тридцатидневная летальность и отдаленная выживаемость как при минидоступе, так и при полной стернотомии сопоставимы по разным исследованиям. Наше исследование также демонстрирует, что выполнение операции Озаки через мини-Т-стернотомию является безопасной проце-

дурой с низкой тридцатидневной летальностью и частотой послеоперационных осложнений.

Недостаток данного метода – это требование полного потока ИК для профилактики пневмоторакса и тампонады сердца, которое продлевает общее время ИК для этих пациентов [8]. Однако, по нашему опыту, время ИК для этой фазы будет постепенно уменьшаться после первых пяти случаев, учитывая, что хирурги владеют методами минимально инвазивной хирургии. В последнем ряде случаев, выполненных в нашем центре, время сбора перикарда составляло приблизительно 20 мин.

В нашем исследовании не было значимых различий между группами по длительности ИВЛ (355 против 310 мин,  $p = 0,539$ ) и продленной ИВЛ (7 против 3 %,  $p = 1$ ). Более короткое время ИВЛ при минидоступе может быть обусловлено повышенной стабильностью грудной клетки, меньшей травматичностью и выраженностью болевого синдрома, что позволяет пациентам быстрее активизироваться. Эти факторы могут позитивно влиять при снижении рисков респираторных инфекций и раневых осложнений. По частоте развития ФП, нестабильности грудины группы значимо не отличались, что согласуется с данными большинства исследований и метаанализов. Использование минидоступа при протезировании АК сокращает время пребывания в ОРИТ в среднем на 10 ч, а в стационаре – на один день.

Исследования S. Ozaki и наши предыдущие исследования продемонстрировали отличные непосредственные и отдаленные результаты протезирования АК аутоперикардом, обработанным глутеральдегидом. Сочетание данного метода и мини-

инвазивного подхода является простым и выполнимым, не увеличивает летальность и частоту значимых послеоперационных осложнений [9].

### ВЫВОДЫ

1. Минимально инвазивный подход, комбинированный с операцией Озаки, выполним и является альтернативой обычной стернотомии.

2. Последний метод должен быть использован для пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, с сопутствующими заболеваниями.

3. Данный подход связан с низкой смертностью, низкой частотой повторных операций, а также с более быстрым восстановлением пациентов и может быть применим также и к больным более молодых возрастных групп.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ugur M., Byrne J.G., Bavaria J.E. *et al.* Suture technique does not affect hemodynamic performance of the small supraannular Trifecta bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1347–1351.

2. Englberger L., Schaff H.V., Jamieson W.R. *et al.* Importance of implant technique on risk of major paravalvular leak (PVL) after St. Jude mechanical heart valve replacement: a report from the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2005; 28: 838–843.

3. Tabata M., Shibayama K., Watanabe H. *et al.* Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 321–325.

4. Haqzad Y., Loubani M., Chaudhry M. *et al.* Multicentre, propensity-matched study to evaluate long-term impact of implantation technique in isolated aortic valve replacement on mortality and incidence of redo surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 599–605.

5. Zhang M., Wu Q.C. Intra-supra annular aortic valve and complete supra annular aortic valve: a literature review and hemodynamic comparison. *Scand J Surg* 2010; 99: 28–31.

6. LaPar D.J., Ailawadi G., Bhamidipati C.M. *et al.* Use of a nonpledgeted suture technique is safe and efficient for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 388–393.

7. Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M. *et al.* The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 14–22.

8. Ugur M., Suri R.M., Daly R.C. *et al.* Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1940–1946.

9. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006; 92: 1022–1029.

### REFERENCES

1. Ugur M., Byrne J.G., Bavaria J.E. *et al.* Suture technique does not affect hemodynamic performance of the small supraannular Trifecta bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1347–1351.

2. Englberger L., Schaff H.V., Jamieson W.R. *et al.* Importance of implant technique on risk of major paravalvular leak (PVL) after St. Jude mechanical heart valve replacement: a report from the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2005; 28: 838–843.

3. Tabata M., Shibayama K., Watanabe H. *et al.* Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 321–325.
  4. Haqzad Y., Loubani M., Chaudhry M. *et al.* Multicentre, propensity-matched study to evaluate long-term impact of implantation technique in isolated aortic valve replacement on mortality and incidence of redo surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 599–605.
  5. Zhang M., Wu Q.C. Intra-supra annular aortic valve and complete supra annular aortic valve: a literature review and hemodynamic comparison. *Scand J Surg* 2010; 99: 28–31.
  6. LaPar D.J., Ailawadi G., Bhamidipati C.M. *et al.* Use of a nonpledgeted suture technique is safe and efficient for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 388–393.
  7. Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M. *et al.* The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 14–22.
  8. Ugur M., Suri R.M., Daly R.C. *et al.* Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1940–1946.
  9. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006; 92: 1022–1029.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 03.12.2020

УДК 616.131.3 – 053.32

DOI: 10.17816/pmj381108-114

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

*А.М. Климачев<sup>1</sup>, Т.Н. Николаева<sup>2\*</sup>, О.В. Климачева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Областная детская клиническая больница, г. Ярославль,

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Россия

## PREDICTION OF PERSISTENCE OF HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT OPEN ARTERIAL DUCT IN PROFOUNDLY PRETERM INFANTS

*A.M. Klimachev<sup>1</sup>, T.N. Nikolaeva<sup>2\*</sup>, O.V. Klimacheva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl,

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

---

**Цель.** На основе оценки клинических данных и результатов дополнительных исследований разработать метод прогнозирования персистенции гемодинамически значимого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Обследованы 69 глубоконедоношенных новорожденных, в том числе 37 с очень низкой и 32 с экстремальной низкой массой тела. Оценивали клинико-anamnesticheskie данные, результаты лабораторного рентгенографического и инструментального обследования. Состояние артериального протока, а также параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии. Критериями гемодинамически значимого ОАП были: размер протока более 1,5 мм, левоправое шунтирование крови, наличие ретроградного кровотока в аорте более 50 % от величины антеградного. После 72 ч постнатальной жизни выделено две группы: сравнения ( $n = 41$ ) – дети с гемодинамически незначимым, основная ( $n = 28$ ) – дети с гемодинамически значимым артериальным протоком.

**Результаты.** После 72 ч постнатальной жизни гемодинамически значимый артериальный проток выявляется у 40,6 % глубоконедоношенных новорожденных. Факторами длительной персистенции арте-

---

© Климачев А.М., Николаева Т.Н., Климачева О.В., 2021

тел. +7 905 131 07 35

e-mail: tnn40@mail.ru

[Климачев А.М. – кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики; Николаева Т.Н. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1; Климачева О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета].

© Klimachev A.M., Nikolaeva T.N., Klimacheva O.V., 2021

тел. +7 905 131 07 35

e-mail: tnn40@mail.ru

[Klimachev A.M. – Candidate of Medical Sciences, physician, Unit of Functional Diagnostics; Nikolaeva T.N. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics № 1; Klimacheva O.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapy of Pediatric Faculty].

риального протока являются следующие: рождение при сроке гестации менее 27 недель с низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни ( $\leq 4$  балла), наличие у пациента резкого ослабления или отсутствие рефлексов новорожденного, выраженной мышечной гипотонии, признаков нарушения периферического кровообращения, влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации в легких, усиление их рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального и сосудистого компонентов, дилатация левого и правого желудочков и левого предсердия. Разработана методика прогнозирования динамики открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

**Выводы.** Использование разработанной прогностической таблицы позволяет с точностью 85,7 % выделять глубоконедоношенных новорожденных с высоким риском персистенции гемодинамически значимого артериального протока после 72 ч постнатальной жизни.

**Ключевые слова.** Открытый артериальный проток. Недоношенные новорожденные.

**Objective.** To develop a method for predicting the persistence of hemodynamically significant ductus arteriosus in profoundly premature newborns based on the evaluation of clinical data and the results of additional studies.

**Material and methods.** Sixty-nine profoundly preterm newborns were examined including 37 with very low and 32 with extremely low body weight. Clinical and anamnestic data, the results of laboratory radiographic and instrumental examinations were evaluated. The state of the arterial duct, as well as the parameters of central and intracardiac hemodynamics were determined by echocardiography. The criteria for hemodynamically significant open arterial duct (OAD) were the following: duct size greater than 1.5 mm, left-right blood bypass, the presence of retrograde blood flow in the aorta greater than 50 % of the antegrade value. There were 2 groups: comparison ( $n = 41$ ) – children with hemodynamically insignificant ductus arteriosus, main ( $n = 28$ ) – children with hemodynamically significant ductus arteriosus after 72 hours of postnatal life.

**Results.** After 72 hours of the postnatal life, a hemodynamically significant ductus arteriosus is detected in 40.6 % of profoundly premature newborns. The factors of a long-term persistence of ductus arteriosus are as follows: birth at term of gestation less than 27 weeks with a low Apgar score within the first minute of life ( $\leq 4$  points), a patient has a sharp weakening or absence of reflexes of the newborn, severe muscular hypotonia, signs of peripheral circulation, moist fine wheezing and crepitation in the lungs, strengthening of their images on the radiograph due to the interstitial and vascular components, dilation of the left and right ventricles and the left atrium. The method for predicting the dynamics of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns has been developed.

**Conclusion.** The use of the developed prognostic table makes it possible to identify with an accuracy of 85.7 % profoundly premature newborns with a high risk of persistence of a hemodynamically significant ductus arteriosus after 72 hours of postnatal life.

**Keywords.** Open ductus arteriosus, premature newborns.

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) диагностируются у 8–10 из 1000 новорожденных, а их доля в структуре всех пороков развития составляет 30 % [1–3]. Открытый артериальный проток (ОАП) – один из наиболее распространенных ВПС. У недоношенных новорожденных он рассматривается в каче-

стве фетальной коммуникации, сохраняющейся в постнатальном периоде. Функционирующий ОАП может представлять угрозу для здоровья и жизни таких детей, особенно с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Он патогенетически связан с рядом тяжелых заболеваний, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, некротизирую-



ший энтероколит, ретинопатия недоношенных и др., приводящих к смерти и инвалидизации [4, 5] пациентов. Тактику ведения глубоконедоношенных новорожденных с ОАП определяет возможность его длительной персистенции. У преждевременно родившихся детей с гемодинамически значимым артериальным протоком возможно проведение консервативного лечения с помощью внутривенного введения индометацина. Все вышеизложенное обуславливает актуальность прогнозирования сохранения гемодинамически значимого ОАП в неонатальном периоде у этой категории больных.

*Цель работы* – на основе оценки клинических данных и результатов дополнительных исследований разработать метод прогнозирования персистенции гемодинамически значимого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под нашим наблюдением находилось 69 глубоконедоношенных новорожденных, в том числе 37 с очень низкой и 32 с экстремальной низкой массой тела при рождении. Из исследования исключались дети с неонатальным сепсисом, бронхолегочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, некротизирующим энтероколитом и врожденными пороками развития.

Оценивали клинико-анамнестические данные, результаты лабораторного рентгенографического и инструментального обследования. Состояние артериального протока, а также параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии с помощью диагностического комплекса Sonosite Micromax

(США), оснащенного широкополосным фазированным датчиком с частотой 4–8 МГц. Критериями гемодинамически значимого ОАП были: размер протока более 1,5 мм, левоправое шунтирование крови, наличие ретроградного кровотока в аорте более 50 % от величины антеградного.

По результатам эхокардиографии, проведенной по истечении 72 ч постнатальной жизни, было выделено две группы: в первую (сравнения) вошел 41 пациент с гемодинамически незначимым (ГНЗ ОАП), во вторую (основную) – 28 детей с гемодинамически значимым ОАП (ГЗ ОАП). Учитывая тесную связь между антропометрическими показателями и размерами структур сердца (толщина стенок, объемы полостей, диаметры магистральных сосудов), рассчитывали отношение их абсолютных величин к массе тела, что позволяет сравнивать детей с различным уровнем физического развития.

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 в среде Windows XP. Характер распределения анализировали методом Шапиро – Уилка. Достоверность различий при нормальном его типе определяли по критерию Стьюдента, при непараметрическом – по критерию Манна – Уитни, при сравнении относительных величин (%) использовали угловое преобразование Фишера. Информационную значимость признаков оценивали по коэффициенту Кульбака.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У 28 из 69 наблюдаемых глубоконедоношенных новорожденных (40,6 %) на четвертые сутки постнатальной жизни регистрировался гемодинамически значимый ОАП.



В ряде исследований установлено, что частота неблагоприятных факторов антенатального анамнеза не имеет значимых различий у пациентов с ГНЗ ОАП и ГЗ ОАП. Одновременно дети с ГЗ ОАП характеризуются меньшими значениями гестационного возраста. Таким образом, вероятность сохранения функционирующего артериального протока обратно пропорциональна сроку гестации [5, 6].

Одним из факторов, способствующих персистенции ОАП, является интранатальная асфиксия, сопровождающаяся увеличением числа свободных радикалов  $O_2$  и накоплением простагландина  $E$  в ткани легких, поддерживающих просвет артериального протока. Низкая оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни вдвое чаще регистрируется при ГЗ ОАП [6, 7].

Показано, что у детей с ГЗ ОАП достоверно чаще, чем при ГНЗ ОАП, отмечаются признаки нарушений периферического кровообращения в виде акроцианоза, мраморного рисунка кожи, отека мягких тканей, крепитация и мелкопузырчатые влажные хрипы в легких.

В неврологическом статусе доминирует синдром угнетения ЦНС, определяется выраженная мышечная гипотония.

Относительная тромбоцитопения, вероятно, отражает усиленное потребление кровяных пластинок для формирования тромбоцитарной пробки, которая, наряду с другими механизмами, способствует облитерации артериального протока.

При рентгенографии легких у большинства больных с ГЗ ОАП обнаруживается усиление легочного рисунка за счет интерстициального и сосудистого компонентов [7–9].

По данным эхокардиографического исследования длительное сохранение ОАП ас-

социировано с дилатацией обоих желудочков, левого предсердия, расширением корня аорты, утолщением межжелудочковой перегородки. Указанные изменения отражают нарушения внутрисердечной и легочной гемодинамики вследствие левоправого шунтирования крови. При этом персистенция протока у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой не приводит к снижению параметров насосной и сократительной способности миокарда, что обусловлено экстракардиальными компенсаторно-приспособительными механизмами – увеличением числа сердечных сокращений, снижением среднего и пульсового артериального давления [10].

Для разработки методики прогнозирования динамики открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных первоначально выделили клинические, лабораторные, рентгенологические и эхокардиографические признаки, которые имели статистически достоверные межгрупповые различия. Таковых оказалось 23.

Далее для каждого из них рассчитали диагностический коэффициент (ДК) по формуле:  $ДК = 10 \log P_1 / P_2$ , где  $P_1$  и  $P_2$  – частота встречаемости признака в основной группе и группе сравнения в %. На заключительном этапе оценивали информативность признаков ( $I$ ) с помощью уравнения Кульбака:  $I = ДК \cdot 0,5 (P_1 - P_2)$ , где  $P_1$  и  $P_2$  выражена в долях.

В окончательный вариант прогностической таблицы вошло 12 признаков, для которых значение  $I$  превышало 0,5 (таблица).

Для определения прогноза динамики ОАП необходимо сложить все прогностические коэффициенты, имеющиеся у данного пациента. При значениях суммы более 10 делается заключение о сохранении гемоди-

намически значимого ОАП к пятым суткам постнатальной жизни. По материалам работы получен патент на изобретение «Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого

**Прогностические коэффициенты признаков персистенции  
артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных  
после 72 ч постнатальной жизни**

| №<br>п/п | Перечень признаков                                              | ПК   |
|----------|-----------------------------------------------------------------|------|
| 1        | Гестационный возраст < 27 недель                                | 6,8  |
| 2        | Оценка по шкале Апгар на первой минуте ≤ 4 балла                | 1,8  |
| 3        | Резкое ослабление или отсутствие рефлексов новорожденного       | 4,0  |
| 4        | Выраженная мышечная гипотония                                   | 8,8  |
| 5        | Мраморность кожи                                                | 4,0  |
| 6        | Пастозность или отечность мягких тканей                         | 2,0  |
| 7        | Влажные мелкопузырчатые хрипы и (или) крепитация в легких       | 5,0  |
| 8        | Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента | 4,8  |
| 9        | Усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента       | 3,0  |
| 10       | Показатель КДР ЛЖ/масса тела в кг > 13,2                        | 4,7  |
| 11       | Показатель ЛП/масса тела в кг > 8,7                             | 11,8 |
| 12       | Показатель ПЖ/масса тела в кг > 6,0                             | 6,8  |

Примечание: ПК – прогностический коэффициент, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛП – размер левого предсердия, ПЖ – размер правого желудочка.

открытого артериального протока у недоношенных детей» [11]. Точность прогноза, по нашим данным, составляет 85,7 %.

### Выводы

1. После 72 ч постнатальной жизни гемодинамически значимый артериальный проток выявляется у 40,6 % глубоконедоношенных новорожденных.

2. Рождение при сроке гестации менее 27 недель с низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни (≤ 4 балла), наличие у пациента резкого ослабления или отсутствия рефлексов новорожденного, выраженной мышечной гипотонии, признаков нарушения периферического кровообращения, влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации в легких, усиление их рисунка на рентгенограмме за счет интерстициаль-

ного и сосудистого компонентов, дилатация левого и правого желудочков, а также левого предсердия следует расценивать как факторы длительной персистенции артериального протока.

3. Использование разработанной прогностической таблицы позволяет с точностью 85,7 % выделять глубоконедоношенных новорожденных с высоким риском персистенции гемодинамически значимого артериального протока после 72 ч постнатальной жизни.

### Библиографический список

1. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Карпов Н.Ю., Мостовой А.В., Матрасина А.В. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: со-

временные подходы, проблемы, мнения. Детские болезни сердца и сосудов 2015; 4: 29–37.

2. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М., Мостовой А.В., Марасина А.В. Скринговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2016; 2 (12): 40–49.

3. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н., Бокерия Е.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Третьякова Л.Н. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 4 (10): 68–72.

4. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: Врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 3 (64): 5–10.

5. Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Горожанина Т.З., Будалова А.В. Клинические факторы риска развития функционирующего гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. Вестник Ивановской медицинской академии 2020; 1 (25): 20–24.

6. Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубококондоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 1 (61): 51–55.

7. Климачев А.М., Спивак Е.М., Богачева А.Н., Климачева О.В., Галаганова Н.Н. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубококондоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 3 (61): 150.

8. Спивак Е.М., Карпова А.Л., Климачев А.М., Кондакова Н.Н. Клиническая и гемодинами-

ческая характеристика открытого артериального протока у глубококондоношенных новорожденных детей. Вопросы практической педиатрии 2013; 6 (8): 16–19.

9. Климачев А.М., Спивак Е.М. Клинические особенности глубококондоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока. Смоленский медицинский альманах 2020; 2: 85–88.

10. Спивак Е.М., Климачев А.М., Майден И.В. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных детей. Ярославский педагогический вестник 2013; 1 (3): 127–130.

11. Климачева О.В., Климачев А.М., Спивак Е.М. Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей. Патент на изобретение RU 2556793 C1 2015.

## REFERENCES

1. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Karpov N.Ju., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Screening of blood oxygen saturation as a method for detecting congenital heart defects in newborns: modern approaches, problems, opinions. *Detskie bolezni serdca i sosudov* 2015; 4: 29–37 (in Russian).

2. Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoj A.V., Marasina A.V. Scoring technologies for detecting congenital heart defects in newborns. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie* 2016; 2 (12): 40–49 (in Russian).

3. Karpova A.L., Spivak E.M., Pyhanceva A.N., Bokerija E.L., Karpov N.Ju., Kondakova N.N., Treťjakova L.N. Pulse oximetry as a method of early neonatal screening for critical heart defects in children. *Neonatologija: novosti,*

*mnenija, obuchenie* 2015; 4 (10): 68–72 (in Russian).

4. *Bokerija E.L.* Perinatal cardiology: present and future. Part I: Congenital heart defects. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 3 (64): 5–10 (in Russian).

4. *Fisjuk Ju.A., Harlamova N.V., Chasba T.V., Gorozbanina T.Z., Budalova A.V.* Clinical risk factors for the development of a functioning hemodynamically significant ductus arteriosus in premature newborns. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii* 2020; 1(25): 20–24 (in Russian).

4. *Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M.* Features of clinical manifestations of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 1 (61): 51–55 (in Russian).

6. *Klimacheva O.V., Klimachev A.M., Spivak E.M.* Method for postnatal prediction of the persistence of a hemodynamically significant open ductus arteriosus in premature infants. Patent na izobretenie RU 2556793 C1 2015 (in Russian).

7. *Klimachev A.M., Spivak E.M., Bogacheva A.N., Klimacheva O.V., Galaganova N.N.* Clinical features of various variants of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 3 (61): 150 (in Russian).

8. *Spivak E.M., Karpova A.L., Klimachev A.M., Kondakova N.N.* Clinical and hemodynamic characteristics of the open ductus arteriosus in profoundly premature newborns. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2013; 6 (8): 16–19 (in Russian).

9. *Klimachev A.M., Spivak E.M.* Clinical features of profoundly premature newborns with various variants of the open ductus arteriosus. *Smolenskij medicinskij al'manah* 2020; 2: 85–88 (in Russian).

10. *Spivak E.M., Klimachev A.M., Majden I.V.* Central hemodynamics in open ductus arteriosus in premature infants. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik* 2013; 1 (3): 127–130 (in Russian).

11. *Klimacheva O.V., Klimachev A.M., Spivak E.M.* Method for postnatal prediction of the persistence of a hemodynamically significant open ductus arteriosus in premature infants. Patent na izobretenie RU 2556793 C1 2015 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 26.11.2020

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

УДК 613.1:616-093 (470.46)  
DOI: 10.17816/pmj381115-122

## САНИТАРНО-ПАЗАРИТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ. АНАЛИЗ РАБОТЫ ЦЕНТРА ГИГИЕНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015–2019 ГГ.

*Р.С. Аракельян<sup>1</sup>\*, Г.Л. Шендо<sup>2</sup>, В.А. Ирдеева<sup>1</sup>, Т.М. Деева<sup>1</sup>, Е.В. Галкина<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань, Россия

## SANITARY AND PARASITOLOGIC STATE OF ENVIRONMENTAL OBJECTS. ANALYSIS OF WORK OF THE CENTER FOR HYGIENE AND EPIDEMIOLOGY IN ASTRAKHAN REGION FOR 2015–2019

*R.S. Arakelyan<sup>1</sup>\*, G.L. Shendo<sup>2</sup>, V.A. Irdeeva<sup>1</sup>, T.M. Deeva<sup>1</sup>, E.V. Galkina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University,

<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan, Russian Federation

---

**Цель.** Изучить санитарно-паразитологическое состояние объектов окружающей среды Астраханской области за 2015–2019 гг. на примере исследования проб почвы, воды и смывов с твердых поверхностей.

**Материалы и методы.** За период с 2015 по 2019 г. лабораторными подразделениями ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» отобрано и исследовано 15 253 пробы с различ-

---

© Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Ирдеева В.А., Деева Т.М., Галкина Е.В., 2021

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

[Аракельян Р.С. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Шендо Г.Л. – главный врач; Ирдеева В.А. – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Деева Т.М. – заместитель председателя СНК по инфекционным и паразитарным болезням, студентка VI курса лечебного факультета; Галкина Е.В. – студентка II курса фармакологического факультета].

© Arakelyan R.S., Shendo G.L., Irdeeva V.A., Deeva T.M., Galkina E.V., 2021

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf\_astakhan@rambler.ru

[Arakelyan R.S. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Shendo G.L. – head doctor; Irdeeva V.A. – clinical resident, Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Deeva T.M. – Deputy Chairman of Students' Scientific Society for Infectious and Parasitological Diseases, sixth-year student, Medical Faculty; Galkina E.V. – second-year student, Pharmacological Faculty].

ных объектов окружающей среды, выполнено 21 850 исследований. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 2,5 % (383 пробы).

**Результаты.** За анализируемый период было отобрано и исследовано 4002 пробы (26,2 %) почвы, отобранной с территории г. Астрахани и Астраханской области; было выполнено 8004 исследования. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 7,5 % (300 проб). Проб смывов с твердых поверхностей – 56,7 % (8656 проб), из них неудовлетворительные пробы – 0,01 % (одна проба), в которой были обнаружены онкосферы тениид (2019).

Исследования проб воды, отобранных с различных водных объектов, – 17,0 % (2595 проб) от числа всех санитарно-паразитологических исследований, выполненных в 2015–2019 гг. Вода отбиралась с различных источников водоснабжения: централизованное водоснабжение, вода плавательных бассейнов, вода из открытых водоемов и сточная вода.

**Выводы.** Наличие подвижных личинок стронгилид и яиц токсокар в почве свидетельствует о загрязнении данного объекта фекалиями инвазированных животных, а наличие в почве яиц аскарид, описторхиса, карликового цепня, онкосфер тениид и цист дизентерийной амебы – на загрязнение фекалиями инвазированных людей. Наличие онкосфер тениид в смывах с твердых бытовых поверхностей свидетельствует о контакте инвазированного человека с данным объектом. Наличие яиц и личинок гельминтов, характерных для животных и человека в пробах, отобранных с открытых водоемов, указывает в первую очередь на загрязнение данных объектов фекалиями инвазированных людей и/или животных, а также предполагает версию загрязнения воды сточными водами. Присутствие в сточной воде яиц и личинок гельминтов, представляющих опасность для животных и человека, свидетельствует о некачественной работе сточных сооружений.

**Ключевые слова.** Объекты окружающей среды, паразитарная обсемененность почвы, воды, сточная вода, стронгилиды, токсокары, яйца и личинки гельминтов, цисты патогенных кишечных простейших.

**Objective.** To study the sanitary and parasitologic state of environmental objects in Astrakhan Region for 2015–2019 at the example of studying the samples of soil, water and solid surface washes.

**Materials and methods.** Over the period from 2015 to 2019, at the laboratory departments of “The Center for Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region”, 15253 samples from different environmental objects were taken, 21850 studies were carried out. The number of samples, which did not satisfy the hygienic norms, was 2.5 % (383 samples).

**Results.** For the analyzed period, 4002 samples (26.2 %) of soil from the territory of Astrakhan and Astrakhan Region were taken and studied; 8004 investigations were performed. The number of samples, which did not satisfy the hygienic standards, was 7.5 % (300 samples). The number of samples of the washes from the solid surfaces was 56.7 % (8656 samples). Unsatisfactory samples made up 0.01 % (1 sample) – in this sample, teniid oncospheres were detected (2019). The study of water samples taken from different water objects formed 17.0 % (2595 samples) out of the number of all sanitary and parasitologic studies carried out in 2015–2019. Water was taken from different sources of water supply including centralized water supply, water from swimming pools, water from open reservoirs and wastewater.

**Conclusions.** The presence of moving larvae of palisade worms and toxocar eggs in the soil confirms the infested animal fecal contamination of this object, and the presence of ascarid, opisthorchis, Hymenolepis nana, teniid oncospheres eggs and dysentery amoeba cysts in the soil – the infested human fecal contamination. The presence of teniid oncospheres in the solid indoor washes demonstrates the contact of the infested person with this object. The presence of helminth eggs and larvae, typical for animals and human being in the samples taken from the open reservoirs indicates, first of all, contamination of these objects by feces of infested human beings and/or animals as well as the supposed version of water contamination by wastewater. The presence of eggs and larvae of helminths in the wastewater, dangerous for animals and human beings, testifies to a low-quality work of treatment facilities.

**Keywords.** Environmental objects, parasitic seeding of soil, water, wastewater, palisade worms, toxocars, helminth eggs and larvae, pathogenic intestinal protozoan cysts.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные и паразитарные болезни широко встречаются во всем мире и представляют медицинскую, социальную и экономическую проблемы для здравоохранения, в том числе и в России [1, 2]. Среди этих проблем, несомненно, одной из важных и социально значимых являются профилактические мероприятия. Распространение инфекционных и паразитарных болезней среди населения во многом зависит от экологического состояния среды обитания. В настоящее время значительно расширился круг актуальных проблем инфекционных и паразитарных болезней, передающихся человеку через объекты окружающей среды. Элементы внешней среды, выступающие в роли объектов исследования в санитарной паразитологии, могут служить факторами передачи паразитозов, индикаторами возможного риска заражения населения и вероятности распространения возбудителей паразитарных болезней в среде обитания человека. Существенное место в оценке активности эпидемического процесса при паразитарных болезнях принадлежит результатам санитарно-паразитологических исследований, поскольку они способствуют определению состояния одного из ключевых элементов паразитарной подсистемы этих заболеваний – механизма передачи заразного начала [7].

Одним из основных вопросов паразитологической науки является поиск путей улучшения паразитологической ситуации и оздоровления населения от паразитозов [6].

В последнее время большое внимание уделяется взаимосвязи человеческой деятельности, среды обитания и здоровья населения. Изменение социально-экономических отно-

шений, антропогенное преобразование природы приводит к изменению условий жизни не только населения, но и условий обитания в окружающей среде возбудителей инфекционных и паразитарных болезней. Распространение паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитологического состояния среды обитания, так как в ней многие виды паразитов проходят одну из стадий своего биологического цикла, могут длительное время выживать в ней, сохраняя свою инвазивность. Важной составной частью эпиднадзора за паразитарными болезнями является санитарно-паразитологический контроль объектов окружающей среды, выявление факторов, способствующих их возникновению и распространению, в том числе через воду [3].

*Цель исследования* – изучить санитарно-паразитологическое состояние объектов окружающей среды Астраханской области за 2015–2019 гг. на примере исследования проб почвы, воды и смывов с твердых поверхностей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2015 по 2019 г. лабораторными подразделениями ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» (далее ФБУЗ), отобрано и исследовано 15 253 пробы с различных объектов окружающей среды, выполнено 21 850 исследований. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 2,5 % (383 пробы) (табл. 1).

Все исследования отобранных проб почвы, воды и смывов с твердых поверхностей осуществлялись согласно методическим указаниям [4, 5]:

Таблица 1

**Количество проб, отобранных с различных объектов окружающей среды  
г. Астрахани и Астраханской области за 2015–2019 гг.**

| Объект | Год  |      |      |      |      | Всего  |
|--------|------|------|------|------|------|--------|
|        | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |        |
| Почва  | 943  | 1046 | 221  | 904  | 888  | 4002   |
| Вода   | 635  | 671  | 463  | 518  | 308  | 2595   |
| Смывы  | 1541 | 1768 | 1504 | 1495 | 2348 | 8656   |
| Всего  | 3119 | 3485 | 2188 | 2917 | 3544 | 15 253 |

1. Исследование воды – методические указания МУК 4.2.2314-08 «Методы санитарно-паразитологического анализа воды».

2. Исследование почвы и смывов с твердых поверхностей – методические указания МУК 4.2.2661-10 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований».

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Exel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли процентное выражение ряда данных (%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторными подразделениями ФБУЗ за 2015–2019 гг. были проведены лабораторные исследования проб, отобранных с различных объектов окружающей среды: почва, вода, смывы с твердых бытовых поверхностей.

За анализируемый период было отобрано и исследовано 4002 пробы (26,2 %) почвы, отобранной с территории г. Астрахани и Астраханской области; выполнено 8004 исследования. Число проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составило 7,5 % (300 проб).

Так, наибольшее число проб почвы было отобрано и исследовано в 2016 г. и составило 26,1 % (1046 проб) от общего числа

всех исследованных проб почвы. Неудовлетворительные находки в данном году составили 8,7 % (91 проба): были выделены яйца *Toxocara canis* – 4,7 % (49 проб), личинки *Strongyloides stercoralis* (подвижные) – 3,7 % (39 проб), неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 0,2 % (2 пробы) и яйца *Opisthorchis felinus* – 0,09 % (одна проба).

Почти равное количество проб почвы было исследовано в 2015 и 2018 гг.: 23,6 % (943 пробы) в 2015 г. и 22,6 % (904 пробы) в 2018 г. В 2015 г. число неудовлетворительных проб почвы – 6,6 % (62 пробы). В данных образцах были обнаружены яйца *Toxocara canis* – 3,9 % (37 проб), подвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 2,2 % (21) и неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 0,4 % (4). В 2018 г. число неудовлетворительных проб составило 7,6 % (69 проб), в том числе яйца *Toxocara canis* – 4,4 % (40), подвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 2,9 % (26), неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*, онкосферы тениид и цисты *Entamoeba histolytica* – по 0,1 % (по одной пробе).

Исследования проб почвы проводились также в 2019 г. 22,2 % (888 проб), из которых неудовлетворительными оказались 5,4 % (48). Среди неудовлетворительных находок чаще в данном году отмечались яйца



*Toxocara canis* – 3,2 % (28 проб); в два раза меньше отмечались случаи заражения почвы личинками *Strongyloides stercoralis* (подвижные) – 1,6 % (14) и в редких случаях в почве были обнаружены неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 0,7 % (6).

Наименьшее число отобранных проб почвы было исследовано в 2016 г. – 5,5 % (221 проба). Доля неудовлетворительных проб в данном году составила 13,6 % (30): обнаружены яйца *Toxocara canis* – 8,1 % (18), подвижные личинки *Strongyloides stercoralis* и неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – по 1,4 % (по 3 пробы), яйца *Hymenolepis nana*, а также микст-инвазия (яйца *Toxocara*

*canis* + личинки *Strongyloides stercoralis*) – по 0,9 % (по 2 пробы), а также яйца *Opisthorchis felinus* и микст-инвазия почвы (личинки *Strongyloides stercoralis* + неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*) – по 0,5 % (по одной пробе).

Число проб смывов с твердых поверхностей в 2019 г. составило 56,7 % (8656 проб), из них неудовлетворительные 0,01 % (одна проба) – в данной пробе были обнаружены онкосферы тениид (рис. 1).

Исследований проб воды, отобранных с различных водных объектов, проверено 17,0 % (2595 проб) от числа всех санитарно-паразитологических исследований, выполненных в 2015–2019 гг. (табл. 2).

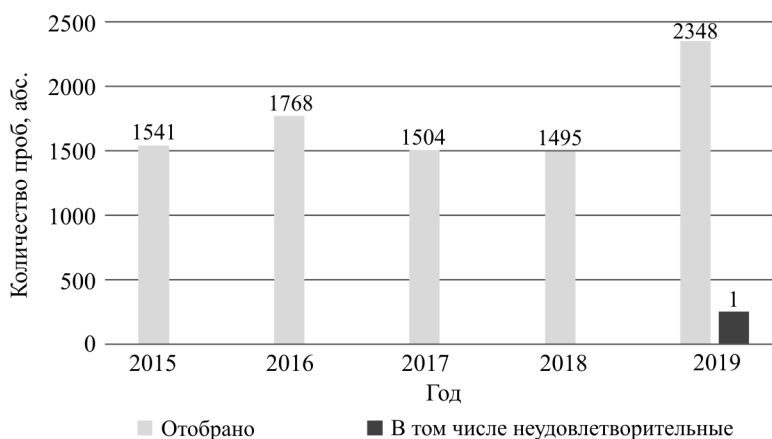


Рис. 1. Число исследованных / неудовлетворительных проб смывов с твердых поверхностей за 2015–2019 гг.

Таблица 2

Количество проб воды, исследованных за 2015–2019 гг.

| Объект                         | Год  |      |      |      |      | Всего |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
|                                | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |       |
| Централизованное водоснабжение | 219  | 152  | 123  | 113  | 59   | 666   |
| Плавательные бассейны          | 191  | 222  | 155  | 219  | 160  | 947   |
| Открытые водоемы               | 161  | 228  | 123  | 123  | 61   | 696   |
| Сточная вода                   | 64   | 69   | 62   | 63   | 28   | 286   |
| Всего                          | 635  | 671  | 463  | 518  | 308  | 2595  |

Как видно из данных табл. 2, вода отбиралась с различных источников водоснабжения: централизованное водоснабжение, вода плавательных бассейнов, вода из открытых водоемов и сточная вода.

Наибольшее число проб воды было отобрано из плавательных бассейнов – 36,5 % (947) от числа всех проб воды. Неудовлетворительные находки составили 0,2 % (2). Так, наибольшее число проб воды, отобранной из плавательных бассейнов, было исследовано в 2016 и 2018 гг. и составило 23,4 % (222) – в 2016 г.; 23,1 % (219) – в 2018 г., в том числе неудовлетворительных 0,5 % (одна проба), в которой были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis*. В 2016 г. все исследованные пробы воды соответствовали норме.

В 2015 г. доля исследованных проб воды из плавательных бассейнов составила 20,2 % (191). Все исследованные пробы соответствовали норме.

В 2017 г. отобрано и исследовано 16,4 % (155), в том числе в одной пробе (0,6 %) были обнаружены цисты *Entamoeba histolytica*.

Доля исследованных проб воды плавательных бассейнов в 2019 г. составила 16,9 % (160) – все пробы отвечали гигиеническим нормативам.

Число исследованных проб воды из открытых водоемов в общей структуре всех исследованных проб воды находится на втором месте и составляет 26,8 % (696), в том числе неудовлетворительные находки составили 5,7 % (40).

Так, в 2015 г. было исследовано 23,1 % (161) проб воды из открытых водоемов, из которых неудовлетворительными по паразитологическим показателям оказались 3,1 % (5) – были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 2,5 % (4) и яйца *Opisthorchis felineus* – 0,6 % (одна проба).

В 2016 г. исследовано 32,8 % проб (228), из которых не соответствовали норме 8,8 % (20). В данных образцах были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 6,1 % (14) и неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*, яйца *Toxocara canis* и *Opisthorchis felineus* – по 0,4 % (по одной пробе).

Доля исследованных проб воды из открытых водоемов в 2017 и 2018 гг. составила по 17,7 % проб (по 123) на каждый год. Число проб воды, не отвечающих нормативным показателям, в 2017 г. составило 4,9 % (6). В данных пробах были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 2,4 % (3 пробы), а также яйца *Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides* и цисты *Entamoeba histolytica* – по 0,8 % (по одной пробе).

Число неудовлетворительных проб воды в 2018 г. составило 4,9 % (6), в которых были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 3,3 % (4) и *Blastocystis hominis* – 1,6 % (2).

В 2019 г. исследований проб воды, отобранных из открытых водоемов, – 8,8 % (61), из которых не соответствовали санитарно-паразитологическим нормативам 4,9 % (3). Во всех пробах были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis*.

Число исследованных проб воды, отобранной из источников централизованного водоснабжения, представлено на рис. 2. Все исследованные пробы соответствовали норме.

Кроме перечисленных выше проб воды также проводились исследования сточной воды. Всего за анализируемый период было исследовано 11,0 % (286 проб), из которых 14,0 % (40) не соответствовали норме.

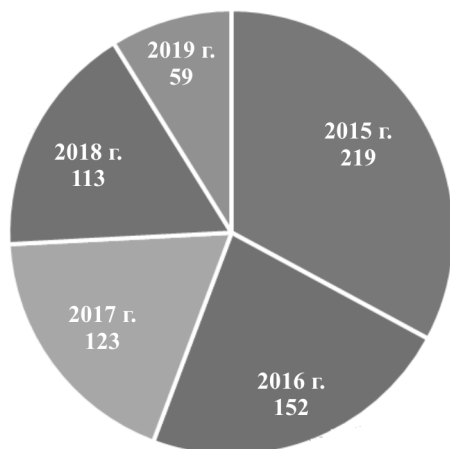


Рис. 2. Число исследованных проб воды, отобранной из источников централизованного водоснабжения в 2015–2019 гг.

За период с 2015 по 2018 г. пробы сточной воды отбирались практически в одинаковом количестве. Так, в 2015 г. было отобрано и исследовано 22,4 % (64), из которых неудовлетворительными оказались 14,1 % (9), в том числе там обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* и яйца *Toxocara canis* – по 4,7 % проб (по 3), яйца *Diphylobothrium latum* – 3,1 % (2) и неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 1,6 % (одна проба).

В 2016 г. исследования сточной воды составили 24,1 % (69), из которых 17,4 % (12) были неудовлетворительными. В данных пробах были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 8,7 % (6), яйца *Toxocara canis* и *Diphylobothrium latum* – по 2,9 % (по 2 пробы), а также яйца *Opisthorchis felineus* и *Ascaris lumbricoides* – по 1,4 % (по одной пробе).

В 2017 г. исследования сточной воды составили 21,7 % (62), из которых положительные находки отмечались в 11,3 % (7). В данных пробах были обнаружены цисты *Entamoeba*

*histolytica* и *Blastocystis hominis* – по 3,2 % (по 2 пробы), а также неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis*, яйца *Toxocara canis* и *Diphylobothrium latum* – по 1,6 % (по одной пробе).

В 2018 г. были проведены исследования сточной воды – 22,0 % (63). Число проб, не отвечающих санитарно-паразитологическим показателям, составило 17,5 % (11): были обнаружены неподвижные личинки *Strongyloides stercoralis* – 7,9 % (5), цисты *Entamoeba histolytica* – 4,8 % (3), яйца *Toxocara canis* – 3,2 % (2) и *Opisthorchis felineus* – 1,6 % (одна проба).

В 2019 г. было отобрано 9,8 % (28), из которых в 3,6 % (одна проба) были обнаружены неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*.

## Выводы

1. Наличие подвижных личинок стронгилид и яиц токсокар в почве свидетельствует о загрязнении данного объекта фекалиями инвазированных животных, а наличие в почве яиц аскарид, описторхиса, карликового цепня, онкосфер тениид и цист дизентерийной амебы – на загрязнение фекалиями инвазированных людей.

2. Наличие онкосфер тениид в смывах с твердых бытовых поверхностей свидетельствует о контакте инвазированного человека с данным объектом.

3. Наличие яиц и личинок гельминтов, характерных для животных и человека в пробах, отобранных с открытых водоемов, указывает в первую очередь на загрязнение данных объектов фекалиями инвазированных людей и / или животных, а также на предположительную версию загрязнения воды сточными водами.

4. Присутствие в сточной воде яиц и личинок гельминтов, представляющих

опасность для животных и человека, свидетельствует о некачественной работе сточных сооружений.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н., Мирекина Е.В. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях. Астраханский медицинский журнал 2012; 7 (1): 27–31.

2. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Михайловская Т.И. Динамика клинических проявления и каталазной активности сыворотки крови у больных кокциеллезом моложе 50 лет. Астраханский медицинский журнал 2012; 7 (2): 64–68.

3. Кратенко И.С., Чегодайкина Н.С., Павленко Р.Г. Санитарно-паразитологический контроль водоснабжения в Харьковской области. Актуальные проблемы транспортной медицины 2008; 4 (14): 078–081.

4. МУК 4.2.2314-08. Методы санитарно-паразитологического анализа воды: методические указания. М. 2008.

5. МУК 4.2.2661-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований: методические указания. М. 2010.

6. Сарбашева М.М., Биттиров А.М., Ардавова Ж.М., Арипиева Б.М. Улучшение санитарно-паразитологического состояния объектов окружающей среды в Кабардино-Балкарской республике. Российский паразитологический журнал 2010; 4: 98–100.

7. Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области. Медицинский вестник Юга России 2020; 11 (3): 79–83.

### REFERENCES

1. Galimzyanov H.M., Lazareva E.N., Mirekina E.V. Modern aspects of the state of hemostasis in some arbovirus infections. *Astrabanskij medicinskij zhurnal* 2012; 7 (1): 27–31 (in Russian).

2. Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kasimova N.B., Rubal'skij O.V., Mibajlovskaya T.I. Dynamics of clinical manifestations and catalase activity of blood serum in patients with coxiellosis under 50 years of age. *Astrabanskij medicinskij zhurnal* 2012; 7 (2): 64–68 (in Russian).

3. Kratenko I.S., Chegodajkina N.S., Pavlenko R.G. Sanitary and parasitological control of water supply in the Kharkov region. *Aktual'nye problemy transportnoj mediciny* 2008; 4 (14): 078–081 (in Russian).

4. МУК 4.2.2314-08 Methods of sanitary and parasitological analysis of water: metodicheskie ukazaniya. Moscow 2008 (in Russian).

5. МУК 4.2.2661-10. Control methods. Biological and microbiological factors. Methods of sanitary and parasitological analysis: metodicheskie ukazaniya. Moscow 2010 (in Russian).

6. Sarbasheva M.M., Bittirov A.M., Ardavova ZH.M., Aripsheva B.M. Improving the sanitary and parasitological state of environmental objects in the Kabardino-Balkarian Republic. *Rossiyskij parazitologicheskij zhurnal* 2010; 4: 98–100 (in Russian).

7. Tverdoblebova T.I., Dimidova L.L., Hutoryanina I.V., Chernikova M.P., Dumbadze O.S., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Nenadskaya S.A. Sanitary and parasitological monitoring of environmental objects of the Rostov region. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii* 2020; 11 (3): 79–83 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 18.11.2020

УДК 616-089.5-036.886:616-084:591.21

DOI: 10.17816/pmj381123-134

## ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ ОТ ОБЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН)

**Л.К. Каримова<sup>1\*</sup>, З.Ф. Гимаева<sup>1,2</sup>, А.Б. Бакиров<sup>1,2</sup>, Н.А. Мулдашева<sup>1</sup>, В.А. Капцов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека,

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

<sup>3</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта, г. Москва, Россия

## SUDDEN DEATH FROM COMMON DISEASES AT WORKPLACE AND PREVENTIVE MEASURES (ON THE EXAMPLE OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN)

**L.K. Karimova<sup>1\*</sup>, Z. F. Gimaeva<sup>1,2</sup>, A.B. Bakirov<sup>1,2</sup>, N.A. Muldasheva<sup>1</sup>, V.A. Kaptsov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa,

<sup>3</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Railway Hygiene, Moscow, Russian Federation

**Цель.** Изучение причин смерти на рабочем месте от общих заболеваний и разработка научно обоснованной программы по их предупреждению и снижению. Внезапная смерть человека на рабочем месте – глобальная проблема медицины труда во всех странах. Около 85 % внезапных смертей происходят из-за состояния здоровья работников, в первую очередь от болезней системы кровообращения, и только 15 % связаны с несчастными случаями на производстве.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной цели были изучены материалы расследования случаев смерти на рабочем месте от общих заболеваний за 5 лет (2014–2018), предоставленные Государственной инспекцией труда в Республике Башкортостан.

© Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Бакиров А.Б., Мулдашева Н.А., Капцов В.А., 2021

тел. +7 917 458 88 86

e-mail: iao-karimova@rambler.ru

[Каримова Л.К. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; Гимаева З.Ф. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО; Бакиров А.Б. – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО; Мулдашева Н.А. – младший научный сотрудник; Капцов В.А. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гигиены труда].

© Karimova L.K., Gimaeva Z. F., Bakirov A.B., Muldasheva N.A., Kaptsov V.A., 2021

tel. +7 917 458 88 86

e-mail: iao-karimova@rambler.ru

[Karimova L.K. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, chief researcher; Gimaeva Z.F. – MD, PhD, senior researcher, Associate Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases with Course of Additional Professional Education; Bakirov A.B. – MD, PhD, Professor, Director of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Head of Department of Therapy and Occupational Diseases with Course of Additional Professional Education; Muldasheva N.A. – junior researcher; Kaptsov V.A. – Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor, Head of Department of Occupational Hygiene].

**Результаты.** По данным анализа судебно-медицинских заключений из материалов расследования несчастных случаев со смертельным исходом от общих заболеваний установлено, что основными причинами (94 % случаев) внезапной смерти явились болезни системы кровообращения. Чаще (92,5 %) умирали мужчины рабочих профессий в возрасте 56–60 лет, трудящиеся преимущественно в обрабатывающей отрасли. На основании полученных данных разработана программа профилактики.

**Выводы.** Высокая смертность на рабочем месте от болезней системы кровообращения требует разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, который позволит снизить риск от внезапной сердечной смерти у работников промышленных предприятий и предотвратить трудопотери.

**Ключевые слова.** Внезапная смерть на рабочем месте, болезни системы кровообращения, профилактика, отрасли экономики.

**Objective.** To study the causes of death from common diseases at the workplace and to develop the scientifically grounded programs aimed at their prevention and decrease. A sudden death of a person at workplace is a global issue of occupational medicine in all the countries. About 85 % of sudden deaths occur due to health status of workers, first of all, circulatory system diseases and only 15 % are caused by occupational accidents.

**Materials and methods.** To reach the aim, there were investigated the materials of investigation of the cases of death from common diseases at the workplace for 5 years (2014–2018) presented by the State Labor Inspection in the Republic of Bashkortostan.

**Results.** According to the analyzed data of medicolegal report of accidents with lethal outcome resulting from common diseases it was established that men aged 56–60 years, workers, mostly of manufacturing industry, died more often (92.5 %). Program of preventive measures was worked out on the basis of the obtained results.

**Conclusions.** High death rate from circulatory system diseases at workplace needs a complex of treatment and preventive measures to be developed, which will decrease the risk of a sudden cardiac death among workers of industrial enterprises.

**Keywords.** Sudden death at workplace, circulatory system diseases, prevention, industry.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Внезапная смерть на рабочем месте лиц любой возрастной категории – глобальная проблема медицины труда во всех странах [1, 2]. При этом около 85 % внезапных смертей происходит из-за состояния здоровья работников, в первую очередь от болезней системы кровообращения, и только 15 % – несчастные случаи, признанные при расследовании связанными с производством [3].

За рубежом данной проблеме, начиная с 60-х гг. прошлого столетия, уделяется большое внимание. Впервые случай внезапной смерти на рабочем месте был зафиксирован в 1969 г. в Японии, он получил название «кароси», что означает внезапную смерть на

рабочем месте, вызванную усталостью и переутомлением.

Немногочисленные отечественные исследования, проведенные в последние десятилетия, посвященные изучению внезапной смерти, касались в основном работников опасных профессий: водителей транспорта, работников локомотивных бригад, авиапилотов, моряков, горнорабочих угольных шахт [4–6].

Наиболее полные данные представлены Российским независимым профсоюзом работников угольной промышленности (Росуглепроф), согласно которым с 2000 по 2013 г. в шахтах произошло около 2 тыс. случаев смерти на рабочем месте от общих заболеваний, что значительно превышало

число погибших при взрывах метана в шахте за этот же период. Установлено, что основной причиной внезапной смерти являлся инфаркт миокарда [7].

По данным Федеральной службы по труду и занятости (Роструд) в настоящее время на фоне официально регистрируемых несчастных случаев со смертельным исходом, связанных с производством, происходит увеличение числа умерших на рабочем месте от общих заболеваний. Так, в 2017 г. по Российской Федерации на рабочих местах было зарегистрировано 26 тыс. несчастных случаев со смертельным исходом, не связанных с производством, в 85 % основной причиной смерти являлись общие заболевания, из них на болезни сердечно-сосудистой системы приходилось 75 % [8]. При этом подробные данные о причинах внезапной смерти на рабочем месте, не связанных с производством, в официальных источниках отсутствуют.

Значимость данной проблемы диктует необходимость проведения исследований по изучению частоты и особенностей развития внезапной смерти на рабочем месте от общих заболеваний у работников различных отраслей экономики, профессий в субъектах Российской Федерации в частности и в по России целом.

Поскольку из приведенных данных следует, что основной причиной внезапной ненасильственной смерти на рабочем месте является сердечная смерть, в наших исследованиях этому вопросу было уделено основное внимание.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – это неожиданная смерть человека от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или состояния, которое происходит в течение одного часа от начала симптомов, если человек умирает при свидетелях, или в течение 24 ч

с момента, когда умершего в последний раз видели живым и без симптомов [9].

Факторами риска развития ВСС является воздействие вредных факторов рабочей среды и трудового процесса, а также переутомление вследствие ненормированного рабочего дня [10, 11].

Многочисленными исследованиями установлено, что в подавляющем большинстве случаев (85 %) основными механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующим развитием асистолии [12, 13]. Основным этиологическим фактором внезапной сердечной смерти является скрытая, не диагностированная при жизни патология сердца и сосудов или заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС), компенсированное к моменту наступления смерти [9, 13–16].

В зависимости от сочетания структурных нарушений и функциональных взаимодействий больные подразделяются на группы высокого, умеренного и низкого риска возникновения фатальных нарушений ритма, что определяет стратегию профилактики ВСС [9]. Из литературных данных известно, что при своевременном оказании сердечно-легочной реанимации с применением наружных дефибрилляторов доля умерших в результате внезапной сердечной смерти может быть снижена на 25 % [17–19].

Предупреждение и снижение числа случаев внезапной сердечной смерти может быть достигнуто путем разработки критериев и методов кардиоваскулярной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, внедрения современных медицинских технологий ранней диагностики болезней системы кровообращения (БСК), системного подхода к ведению пациентов, а также борь-

бы с модифицируемыми факторами риска внезапной сердечной смерти [9, 20].

Значимость данной проблемы диктует необходимость проведения исследований по изучению случаев внезапной смерти от болезней системы кровообращения у работников различных производств с последующей разработкой профилактических мероприятий.

*Цель исследования* – изучение причин смерти на рабочем месте от общих заболеваний и разработка научно обоснованной программы по их предупреждению и снижению.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для решения поставленных задач были изучены материалы расследования случаев внезапной смерти за пять лет (2014–2018 гг.), предоставленные Государственной инспекцией труда по Республике Башкортостан.

Случаи внезапной смерти от БСК на рабочем месте на отдельных предприятиях суммировали в разрезе видов экономической деятельности, что позволило получить абсолютные данные о числе пострадавших, составить перечень организаций с наибольшим количеством случаев внезапной смерти на рабочем месте.

Патолого-анатомические и клинические диагнозы были приведены в соответствие с Международной классификацией болезней (МКБ-10).

Отсутствие в материалах расследования сведений о вредных производственных факторах и уровнях их воздействия, режимах труда и отдыха, данных о состоянии здоровья не позволяет в полной мере оценить модифицированные и немодифицированные факторы риска и их вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Исследование по изучению внезапной смерти на рабочем месте от общих заболеваний основано на материалах, предоставленных Государственной инспекцией труда по Республике Башкортостан, согласно которым за исследуемый период было зарегистрировано 268 случаев смерти на рабочем месте от общих заболеваний. По данным анализа судебно-медицинских заключений из материалов расследования несчастных случаев установлено, что причинами смерти были болезни системы кровообращения, органов дыхания, мочеполовой системы, анафилактический шок, гипотермия. При этом в 3 % случаев внезапная смерть на рабочем месте была спровоцирована употреблением алкоголя. Основными причинами внезапной смерти работников в 94 % случаев явились болезни системы кровообращения.

Как показал анализ данных, чаще на рабочем месте погибали мужчины, доля которых составила 92,5 % от общего количества смертей. Доля смертности от БСК в структуре общей смертности у мужчин составила 91,1 %, у женщин – 95,0 %.

Средний возраст лиц обоих полов, умерших от болезней системы кровообращения, составил  $51,7 \pm 9,3$  г. Максимальное количество случаев внезапной смерти от БСК, как у мужчин, так и женщин, было зарегистрировано в возрастной группе 56–60 лет и составило 31,2 и 25,1 % соответственно.

Наибольшее число умерших работников по причине внезапной смерти от БСК было зарегистрировано в организациях таких видов экономической деятельности, как обрабатывающие производства – 24 %, транспортировка и хранение – 13 %, строительство – 13 %, обеспечение электрической



энергией, газом и паром – 8,8 %, на долю которых приходится около 60 % всех смертей на рабочем месте от общих заболеваний.

Ежегодный анализ случаев смерти на рабочем месте от БСК по месяцам, как у мужчин, так и у женщин, не выявил значимых закономерностей. Усредненные данные за пять лет свидетельствовали о несколько повышенном риске внезапной смерти у мужчин в январе и августе, у женщин – в сентябре, октябре и ноябре.

Значимых различий по количеству случаев внезапной смерти по дням недели в различные годы не установлено. Усредненные данные за пять лет по дням недели выявили тенденцию к увеличению риска внезапной смерти в такие дни недели, как вторник и пятница.

Наибольшее число случаев смерти происходит в утренние (с 7 до 12) и дневные (с 13 до 18) часы, несколько меньшее – в вечернее и ночное время.

Подавляющее большинство умерших на рабочем месте от БСК были представителями рабочих профессий – 85,8 %.

В структуре внезапных смертей от болезней системы кровообращения существенную часть составляли такие патологии, как «Острые формы ИБС» (64,9 %), в том числе «Острый коронарный синдром» (53,4 %), «Острый инфаркт миокарда» (11,1 %), «Внутримозговые кровоизлияния» (9,9 %) (рисунок).

В 2017 г. нами было предложено Государственной инспекции труда по Республике Башкортостан при расследовании случаев внезапной смерти детализировать ряд вопросов, что и было учтено при расследовании в 2018 г.

Установлено, что из 60 умерших в 2018 г. во вредных условиях труда класса 3.1–3.3 работали 24 %; при этом факторы рабочей среды и трудового процесса, превышающие гигиенические нормативы, в материалах расследования не указаны. По той или иной причине не прошли ежегодный периодический медицинский осмотр (ПМО) 12 % умерших; по результатам ПМО были включены в группу риска в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями 8,6 % работников,



Рис. Распределение случаев внезапной смерти от болезней системы кровообращения по нозологической принадлежности

из них только каждый третий находился под медицинским наблюдением. На ухудшение самочувствия 8,7 % умерших работников предъявляли жалобы за неделю до летального исхода, 13 % – в день смерти. Основное число работников (83 %) умерло внезапно, непосредственно на рабочем месте, лишь 17 % были доставлены бригадой скорой помощи в стационар, но спасти их также не удалось. Что касается первой неотложной помощи, то в 17 % случаев ее оказывали медицинские работники предприятия, в 9 % – коллеги, в 21 % – врачи скорой помощи.

Полученные результаты исследования позволили нам разработать программу многофакторной профилактики внезапной смерти от болезней системы кровообращения на рабочем месте.

В задачи программы входит своевременное выявление и оценка производст-

венных и непроизводственных факторов риска внезапной смерти на рабочем месте и проведение комплекса мероприятий, направленных на их снижение, повышение эффективности оказания медицинской помощи работникам путем увеличения доступности и качества, продвижение и популяризация здорового образа жизни среди работников (сотрудников) предприятия (компании).

Основными компонентами разработанной нами программы являются организационно-технические и санитарно-гигиенические мероприятия по обеспечению безопасных условий труда на рабочем месте, создание благоприятной социально-психологической среды в коллективе, лечебно-профилактические мероприятия, формирование здорового образа жизни (таблица).

### Профилактика внезапной смерти от болезней системы кровообращения

| Мероприятие                                                                                                              | Программа профилактики                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Организационно-технические, санитарно-гигиенические мероприятия по обеспечению безопасных условий труда на рабочем месте | Совершенствование технологических процессов, модернизация оборудования, механизация труда, внедрение автоматизированных систем дистанционного управления технологическим процессом.<br>Идентификация и оценка производственных факторов риска развития БСК с учетом вида производства, должностных обязанностей работника.<br>Организация оптимальных режимов труда и отдыха.<br>Сокращение времени работы во вредных условиях труда.<br>Использование сертифицированных СИЗ.<br>Информирование работников о производственных факторах риска и условиях труда на рабочем месте, риске повреждения здоровья |
| Создание благоприятной социально-психологической среды в коллективе                                                      | Создание благоприятного психологического климата в коллективе.<br>Предотвращение возникновения стресса на рабочем месте.<br>Повышение у работников уровня и изменение направленности трудовой мотивации.<br>Организация на предприятии комнат психологической разгрузки, индивидуальных консультаций психолога.<br>Помощь работникам, имеющим признаки психологического стресса.<br>Проведение индивидуальных обучающих семинаров.<br>Анкетирование работников предприятия для оценки морально-психологического климата в коллективе и выявления факторов, негативно влияющих на здоровье работников       |

Окончание таблицы

| Мероприятие                                    | Программа профилактики                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лечебно-профилактические мероприятия           | Проведение периодических медицинских осмотров с дополнительным объемом исследований, осмотром врача-кардиолога.<br>Выявление БСК, являющихся медицинскими противопоказаниями для продолжения работы (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 № 302н (ред. от 13.12.2019)).<br>Углубленное стационарное обследование работников с БСК и высоким кардиоваскулярным риском.<br>Выделение групп диспансерного наблюдения.<br>Диспансерное наблюдение.<br>Оздоровление и лечение лиц, имеющих ФР, включенных в группы высокого кардиоваскулярного риска.<br>Проведение санитарно-просветительной работы                                                                                                                                                   |
| Качественное медицинское обеспечение           | Повышение доступности объектов первичной медико-санитарной помощи, оснащенных современной медицинской диагностической аппаратурой, дефибрилляторами, автомобилями скорой помощи.<br>Организация фельдшерских здравпунктов с круглосуточным графиком работы на предприятиях со сменным графиком работы.<br>Проведение предрейсовых, предсменных, послерейсовых, послесменных медицинских осмотров для отдельных категорий работников.<br>Подготовка медицинского персонала и работников предприятий по оказанию неотложной медицинской помощи обучение навыкам сердечно-легочной реанимации и правильному использованию автоматических дефибрилляторов.<br>Наблюдение цехового врача за состоянием работника на всем протяжении его трудовой деятельности |
| Формирование здорового образа жизни работников | Создание возможностей поддержания здорового образа жизни на рабочем месте.<br>Снижение распространенности поведенческих факторов риска, снижение высокого АД и избыточной массы тела.<br>Образовательные и информационные программы профилактики БСК.<br>Создание мотивации к формированию здорового образа жизни.<br>Экономическая поддержка проведения оздоровительных мероприятий.<br>Создание условий для активного отдыха и занятий спортом                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Поскольку лечебно-профилактические мероприятия занимают ведущее место, рассмотрим их более подробно.

Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на выявление факторов кардиоваскулярного риска, раннюю диагностику и лечение болезней системы кровообращения. К ним относятся: проведение периодических медицинских осмотров работников с дополнительным объемом лабораторных, функциональных, ультразвуковых исследований, осмотром врача-кардиолога с целью диагностики болезней

системы кровообращения и определения суммарного и относительного сердечно-сосудистого риска (по шкале SCORE). Особое значение имеет выявление БСК, являющихся медицинскими противопоказаниями для продолжения работы в соответствии с требованиями Приказа Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 № 302н (ред. от 13.12.2019), своевременное трудоустройство работников, имеющих медицинские противопоказания. С целью выявления предикторов внезапной сердечной смерти, поражения органов-мишеней, признаков субклинического атеро-

склероза, других болезней системы кровообращения работникам с установленным диагнозом или высоким кардиоваскулярным риском должно быть проведено углубленное стационарное обследование с использованием дополнительных лабораторных, генетических, функциональных, лучевых, рентгеноконтрастных методов исследования.

В зависимости от степени выраженности заболевания и объема необходимых лечебно-оздоровительных мероприятий должен проводиться отбор и формирование диспансерных групп с последующим наблюдением врачом (фельдшером) отделения (кабинета) медицинской профилактики или центра здоровья, а также медицинским работником фельдшерского здравпункта.

Важным этапом профилактики является оздоровление работников, имеющих факторы кардиоваскулярного риска (производственные и непроизводственные), хронические заболевания с длительной ремиссией, лиц, включенных в группы высокого кардиоваскулярного риска, в различных медицинских и лечебно-оздоровительных учреждениях (поликлиники, стационары, санатории-профилактории).

Большой вклад в снижение случаев смерти на рабочем месте по причине БСК вносит проведение санитарно-просветительной работы, нацеленной на коррекцию факторов риска (рациональное питание, прекращение курения, снижение избыточной массы тела, повышение физической активности, контроль артериального давления).

Как известно, в основе ВСС часто лежит скрытая, не диагностированная при жизни патология сердца и сосудов или заболевание сердечно-сосудистой системы, компенсированное к моменту наступления смерти [21, 22].

В связи с этим для выявления предикторов внезапной сердечной смерти на рабочем месте могут быть применены «Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти» (2018), основными из которых являются следующие диагностические мероприятия:

- тщательный сбор анамнеза с целью выявления фоновой патологии ССС, нарушений ритма, случаев внезапной сердечной смерти в семье;

- выявление признаков злокачественного течения аритмии и определение ее жизнеугрожающего характера (возникновение обморока, предобморока, головокружения, артериальной гипотензии, прогрессирование проявлений сердечной недостаточности, стенокардии);

- тщательное физикальное обследование и регистрация ЭКГ покоя у работников молодого возраста с целью скрининга предикторов ВСС и субклинических форм БСК перед приемом на работу;

- физикальное обследование с оценкой жалоб и данных анамнеза, регистрация ЭКГ, в том числе на фоне дозированной физической нагрузки (ДФН), и определение риска по шкале SCORE лицам среднего возраста, работающих во вредных условиях труда, испытывающих физические, психоэмоциональные нагрузки;

- диагностика заболеваний, являющихся предикторами внезапной смерти (ишемическая (коронарная) болезнь сердца, кардиомиопатии, миокардиты, пороки развития сосудов, аритмические синдромы, генетически детерминированные заболевания, пороки сердца, являющиеся проявлением дисплазии соединительной ткани и др.), с использованием основных инструментальных и лабораторных исследований;

– при проведении обязательных предварительных медицинских осмотров следует обратить внимание на выявление наружных (внешних) и внутренних признаков дисплазии соединительной ткани (астенический тип конституции (высокий рост, астеническая грудная клетка, слабое развитие подкожно-жировой клетчатки); нарушение формообразования костно-мышечной системы (наличие патологии позвоночника, сколиозы, кифосколиозы, лордоз), патология грудины в виде воронкообразной и килевидной деформации, удлинение верхних конечностей, арахнодактилия, формирование вальгусной деформации стопы, различные формы плоскостопия и другие малые стигмы) [9].

Данной категории работников должно быть проведено дополнительное обследование, направленное на диагностику сердечно-сосудистых проявлений дисплазии соединительной ткани.

Работники, имеющие предикторы внезапной сердечной смерти, должны быть включены в группу высокого риска с последующим проведением динамического наблюдения с целью «активного» прогнозирования событий. Отдельным категориям работников (шахтеры, водители) необходимы тщательные предсменные медицинские осмотры с ежедневной регистрацией ЭКГ. Работникам, у которых выявлены предикторы внезапной сердечной смерти, должны быть проведены лечебно-профилактические мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, предупреждение и уменьшение вероятности развития внезапной смерти на рабочем месте с последующим решением вопроса дальнейшего продолжения работы в своей профессии или в конкретной смене с учетом риска ВС, а также необходимости приема определенных медикаментозных препаратов.

Особое значение имеет приближение первичной медико-санитарной помощи к рабочим объектам путем создания и развития объектов первой помощи в виде медико-санитарных частей, имеющих в структуре врачебные, фельдшерские здравпункты, расположенные на промышленных объектах и вахтовых поселках, оснащенных современной медицинской аппаратурой (электрокардиограф, системы скринингового ультразвукового исследования состояния сосудов, дефибрилляторы), автомобилем скорой помощи.

К основным, принципиальным мероприятиям при внезапной смерти, обеспечивающим повышение процента выживаемости больных, относятся раннее распознавание ВСС, вызов помощи, немедленное начало компрессии грудной клетки, немедленная дефибрилляция. В связи с этим для своевременного оказания медицинской помощи работникам с предикторами внезапной сердечной смерти здравпункты предприятий должны быть оснащены дефибрилляторами, а медицинский персонал и работники предприятий обучены методам первой медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации с применением дефибрилляторов.

Разработанная программа по предупреждению и снижению внезапной смерти от БСК на рабочем месте может быть реализована, прежде всего, на предприятиях, где были зарегистрированы случаи внезапной смерти на рабочем месте. Это позволит снизить величину экономического ущерба и предотвратить трудовые потери от преждевременной смертности на рабочем месте.

## Выводы

1. Основными причинами внезапной смерти на рабочем месте в Республике Баш-

кортостан являются болезни системы кровообращения, которые чаще регистрируются у мужчин в возрасте 56–60 лет.

2. Основными нозологическими формами являются острые формы ИБС (64,9 %), в том числе острый коронарный синдром (53,4 %), острый инфаркт миокарда (11,1 %), внутримозговые кровоизлияния (9,9 %).

3. Высокая смертность на рабочем месте от болезней системы кровообращения диктует необходимость разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, который позволит снизить риск от внезапной сердечной смерти у работников промышленных предприятий и предотвратить трудопотери.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ганелина И.Е., Чурина С.К. Профессиональный состав больных инфарктом миокарда и умерших внезапно от ИБС в возрасте до 49 лет. Советская медицина 1986; 4: 65–70.
2. Гаффарова А.В., Гаффаров В.В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ: материалы рос. нац. конгресса кардиологов. М. 2009; 86–87.
3. Всероссийская неделя охраны труда. Available at: <https://getsiz.ru/v-sochi-proshlav-serossijskaya-nedelya-ohrany-truda.html>.
4. Горохова С.Г., Баркан В.С., Гутор Е.М., Латкина Е.Е., Мурасеева Е.В., Сасонко М.Л. Оценка скрининга для выявления острых сердечно-сосудистых заболеваний во время предрейсовых осмотров работников локомотивных бригад. Медицина труда и промышленная экология 2017; 7: 21–26.
5. Пфаф В.Ф. Профилактика внезапной смерти у лиц I категории работ. Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология 2015; 26: 19–30.
6. Цфасман А.З. Внезапная сердечная смерть. – М. 2003; 302.
7. Ковалева Н.Н. Внезапная смерть среди работников горно-химического производства. М. 2005.
8. Сердечно-сосудистые заболевания: информационный бюллетень ВОЗ. 2017, available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
9. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М. 2018; 247.
10. Hayashi R., Iso H., Yamagishi K., Yatsuya H., Saito I., Kokubo Y., Eshak E.S., Sawada N., Tsugane S. Working Hours and Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke Among Middle-Aged Japanese Men- The Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort II. Circ J 2019; 25; 83 (5): 1072–1079.
11. Kang M.Y., Park H., Seo J.C., Kim D., Lim Y.H., Lim S., Cho S.H., Hong Y.C. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. J Occup Environ Med 2012; 54 (5): 532–537.
12. Гудкова С.А., Головина Г.А., Дуляков Д.В., Хохлунов С.М., Ротарь О.М., Конради А.О., Шляхто Е.В. Распространённость и причины преходящих потерь сознания в общей популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал 2014; 8 (112): 43–48.
13. Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. Circulation 2012; 125: 1043–1052.
14. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб. 2009; 704.
15. Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквива-

ленты. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний 2015; 3 (6): 25–34.

16. Al-Khatib S.M., Stevenson W., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C. et al. AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol 2017; 24390.

17. Palaghita A., Jost D., Despreaux T., Bougouin W., Beganton F., Loeb T., Tourtier J.P., Descatha A. Characteristics of Cardiac Arrest Occurring in the Workplace: A Post Hoc Analysis of the Paris Area Fire Brigade Registry. J Occup Environ Med 2016; 58 (8): 747–752.

18. Larry M. Automatic external defibrillation in professional conditions Starr, Journal of occupational health and environmental medicine 2012; 54 (9): 1170–1176.

19. Sondergaard K.B., Hansen S.M., Pallisgaard J.L., Gerds T.A., Wissenberg M., Karlsson L., Lippert F.K., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Folke F. Out-of-hospital cardiac arrest: Probability of bystander defibrillation relative to distance to nearest automated external defibrillator. Resuscitation 2018; 3 (124): 138–144.

20. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. Кардиоваскулярная профилактика 2017: российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 6 (23): 7–122.

21. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета. Российский кардиологический журнал 2011; 2: 59–64.

22. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификации риска и выбора лекарственного

препарата. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (2): 212–218.

## REFERENCES

1. Ganelina I.E., Churina S.K. Professional composition of patients with myocardial infarction and those who died suddenly from ischemic heart disease at the age of 49 years. Sovetskaja Medicina 1986; 4: 65–70 (in Russian).

2. Gafarova A.V., Gafarov V.V. Sudden death: the results of myocardial infarction research on the basis of the WHO program: materials of the Russian National Congress. Moscow 2009; 86–87 (in Russian).

3. Vserossiyskay nedelya ohrany truda. Available at: <https://getsiz.ru/v-sochi-proshla-vserossiyskaya-nedelya-ohrany-truda.html> (in Russian).

4. Gorokhova S.G., Barkan V.S., Gutor E.M., Lapkina E.E., Muraseeva E.V., Sasonko M.L. Assessment of screening for the detection of acute cardiovascular diseases during pre-trip examinations of workers of locomotive crews. Medicina truda i promysblennaja jekologija 2017; 7: 21–26 (in Russian).

5. Pfaf V.F. Prevention of sudden death in persons of I category of work. Zheleznodorozhnaja medicina i professional'naja bioritmologija 2015; 26: 19–30 (in Russian).

6. Tsfasman A.Z. Sudden cardiac death. Moscow 2003; 302 (in Russian).

7. Kovaleva N.N. Sudden death among workers in the mining and chemical industry. Moscow 2005 (in Russian).

8. Serdechno-sosudistye zabolvaniya: informacionnyi byulleten' VOZ, available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

9. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death 2nd edition. Moscow 2018; 247 (in Russian).

10. Hayashi R., Iso H., Yamagishi K., Yatsuya H., Saito I., Kokubo Y., Eshak ES, Sawada N., Tsugane S. Working Hours and Risk of Acute Myocardial Infarction and Stroke Among Middle-Aged Japanese Men- The Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort II. *Circ J* 2019; 25; 83 (5): 1072–1079.
  11. Kang M.Y., Park H., Seo J.C., Kim D., Lim Y.H., Lim S., Cho S.H., Hong Y.C. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med* 2012; 54 (5): 532–537.
  12. Gudkova S.A., Golovina G.A., Duplyakov D.V., Khokhlunov S.M., Rotar O.M., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. Prevalence and the causes of transient loss of consciousness in the general population (according to the ESSE-RF study). *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2014; 8 (112): 43–48 (in Russian).
  13. Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125: 1043–1052.
  14. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. A guide for doctors. Saint Petersburg. 2009; 704 (in Russian).
  15. Shilova M.A. Sudden cardiac death in young people: risk factors, causes, morphological equivalents. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistykh zabolevanij* 2015; 3 (6): 25–34 (in Russian).
  16. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C. et al. 2017 AHA / ACC / HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2017; 24390.
  17. Palaghita A., Jost D., Despreaux T., Bougouin W., Beganton F., Loeb T., Tourtier J.P., Descatha A. Characteristics of Cardiac Arrest Occurring in the Workplace: A Post Hoc Analysis of the Paris Area Fire Brigade Registry. *J Occup Environ Med* 2016; 58 (8): 747–752.
  18. Larry M. Automatic external defibrillation in professional conditions Starr. *Journal of occupational health and environmental medicine* 2012; 54 (9): 1170–1176.
  19. Sondergaard K.B., Hansen S.M., Pallisgaard J.L., Gerds T.A., Wissenberg M., Karlsson L., Lippert F.K., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Folke F. Out-of-hospital cardiac arrest: Probability of bystander defibrillation relative to distance to nearest automated external defibrillator. *Resuscitation* 2018; 3 (124): 138–144.
  20. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2018; 6 (23): 7–122 (in Russian).
  21. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. Sudden cardiac death in IHD patients: Prevalence, detection and statistical problems. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2011; 2: 59–64 (in Russian).
  22. Filippov E.V., Yakushin S.S. Sudden cardiac death: an issue of risk stratification and drug choice. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2011; 7 (2): 212–218 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 04.12.2020



УДК 613.26:616-093

DOI: 10.17816/pmj381135-143

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПО ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

**В.А. Ирдеева<sup>1</sup>, Р.С. Аракельян<sup>1\*</sup>, Г.Л. Шендо<sup>2</sup>, Д.С. Алексашина<sup>3</sup>,  
А.М. Соснина<sup>1</sup>, А.В. Болонина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань,

<sup>3</sup>Астраханская клиническая больница ФМБА России, Россия

## FOOD SAFETY BY PARASITOLOGICAL INDICATORS

**V.A. Irdeeva<sup>1</sup>, R.S. Arakelyan<sup>1\*</sup>, G.L. Shendo<sup>2</sup>, D.S. Aleksashina<sup>3</sup>,  
A.M. Sosnina<sup>1</sup>, A.V. Bolonina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University,

<sup>2</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan,

<sup>3</sup>Astrakhan Clinical Hospital of FMBA, Russian Federation

**Цель.** Изучить санитарно-паразитологическое состояние пищевых продуктов Астраханской области на их обсемененность яйцами и личинками гельминтов, а также цистами патогенных кишечных простейших.

**Материалы и методы.** Работа проводилась на базе лаборатории бактериологических и паразитологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» в 2015–2019 гг.

Всего за анализируемый период были проведены исследования 1430 проб пищевых продуктов, выполнено 2207 исследований. Число неудовлетворительных проб составило 4,6 % ( $n = 66$ ) – были обнаружены: личинки *Strongyloides stercoralis* – 84,8 % ( $n = 56$ ), яйца и метацеркарии *Opisthorchis felinus* – 4,5 % ( $n = 3$ ), цисты *Entamoeba histolytica*, личинки *Strongyloides stercoralis* + *Ascaris lumbricoides* – по 3,0 % (по  $n = 2$ ), яйца *Ascaris lumbricoides* и *Enterobius vermicularis* – 1,5 % ( $n = 1$ ) и личинки *Strongyloides stercoralis* + *Toxocara canis* – 1,5 % ( $n = 1$ ).

© Ирдеева В.А., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Алексашина Д.С., Соснина А.М., Болонина А.В., 2021

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf\_astrakhan@rambler.ru

[Ирдеева В.А. – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Аракельян Р.С. (\*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, врач-паразитолог высшей квалификационной категории; Шендо Г.Л. – главный врач; Алексашина Д.С. – врач I категории Астраханской клинической больницы; Соснина А.М. – студентка VI курса лечебного факультета; Болонина А.В. – студентка III курса лечебного факультета].

© Irdeeva V.A., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Aleksashina D.S., Sosnina A.M., Bolonina A.V., 2021

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf\_astrakhan@rambler.ru

[Irdeeva V.A. – clinical resident, Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Arakelyan R.S. (\*contact person) – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, parasitologist of the highest qualifying category; Shendo G.L. – chief physician; Aleksashina D.S. – category I physician; Sosnina A.M. – sixth-year student, Medical Faculty; Bolonina A.V. – third-year student, Medical Faculty].

**Результаты.** Наибольшее число отобранных и исследованных проб пищевой продукции пришлось на исследования проб плодоовощной продукции – 54,3 % ( $n = 777$ ), из которых неудовлетворительными оказались 8,4 % ( $n = 65$ ) проб. В данных образцах были обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* – 86,2 % ( $n = 56$ ) от числа всех положительных находок плодоовощной продукции, яйца *Opisthorchis felineus* и цисты *Entamoeba histolytica* – по 3,1 % (по  $n = 2$ ), а также неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* и яйца *Enterobius vermicularis* – по 1,5 % (по  $n = 1$ ). Кроме единичных находок, отмечались случаи микст-инвазии: личинки *Strongyloides stercoralis* + неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 3,1 % ( $n = 2$ ) и личинки *Strongyloides stercoralis* + яйца *Toxocara canis* – 1,5 % ( $n = 1$ ).

**Выводы.** Наличие яиц токсокар и личинок стронгилид на пробах плодоовощной продукции свидетельствует о загрязнении почвы фекалиями инвазированных животных. Наличие яиц аскарид на пищевых продуктах свидетельствует о загрязнении почвы фекалиями инвазированных людей. Наличие яиц описторхиса на пробах огурцов и томатов и цист дизентерийной амёбы на пробах огурцов и капусты свидетельствует о загрязнении воды, используемой при поливе данных продуктов, яйцами и цистами патогенных кишечных простейших. Наличие яиц остриц на огурцах свидетельствует о контакте инвазированного человека с данным продуктом. Обсеменение могло произойти при транспортировке продукта в лабораторию.

**Ключевые слова.** Овощи, рыбная продукция, мясопродукты, стронгилоидоз, неоплодотворенные яйца аскарид.

**Objective.** To study the sanitary and parasitological state of food products in Astrakhan Region for their contamination with eggs and larvae of helminths, as well as cysts of pathogenic intestinal protozoa.

**Materials and methods.** The work was carried out on the basis of the Laboratory of Bacteriological and Parasitological Research of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Astrakhan Region in 2015–2019. A total of 1430 food samples were examined and 2207 studies were performed during the analyzed period. The number of unsatisfactory samples was 4.6 % ( $n = 66$ ) – the following was found: larvae of *Strongyloides stercoralis* – 84.8 % ( $n = 56$ ), eggs and metacercariae of *Opisthorchis felineus* – 4.5 % ( $n = 3$ ), cysts of *Entamoeba histolytica*, larvae of *Strongyloides stercoralis* + *Ascaris lumbricoides* – 3.0 % ( $n = 2$ ), eggs of *Ascaris lumbricoides* and *Enterobius vermicularis* – 1.5 % ( $n = 1$ ) and larvae of *Strongyloides stercoralis* + *Toxocara Canis* – 1.5 % ( $n = 1$ ).

**Results.** The largest number of selected and investigated food samples was accounted for fruit and vegetable samples – 54.3 % ( $n = 777$ ), of which 8.4 % ( $n = 65$ ) of the samples were unsatisfactory. In these samples, larvae of *Strongyloides stercoralis* were found – 86.2 % ( $n = 56$ ) of all positive findings of fruit and vegetable products, eggs of *Opisthorchis felineus* and cysts of *Entamoeba histolytica* – 3.1 % ( $n = 2$  each), as well as unfertilized eggs of *Ascaris lumbricoides* and eggs of *Enterobius vermicularis* – 1.5 % ( $n = 1$  each). In addition to isolated findings, there were noted cases of mixed invasion: larvae of *Strongyloides stercoralis* + unfertilized eggs of *Ascaris lumbricoides* – 3.1 % ( $n = 2$ ) and larvae of *Strongyloides stercoralis* + eggs of *Toxocara canis* – 1.5 % ( $n = 1$ ).

**Conclusions.** The presence of *Toxocara* eggs and strongylid larvae on the samples of fruit and vegetable products indicates soil contamination with feces of invasive animals. The presence of ascarid eggs on food indicates contamination of the soil with the feces of infested persons. The presence of opisthorchis eggs on the samples of cucumbers and tomatoes, and cysts of dysentery amoeba on the samples of cucumbers and cabbage indicates contamination of water used for watering these products with eggs and cysts of pathogenic intestinal protozoa. The presence of pinworm eggs on cucumbers indicates contact of an infected person with this product. Contamination may have occurred when the product was transported to the laboratory.

**Keywords.** Vegetables, fish products, meat products, strongyloidosis, unfertilized *Ascaris* eggs.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные и паразитарные болезни имеют большую социальную и экономическую значимость и в настоящее время являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения [1–5]. Ежегодный показатель заболеваемости гельминтами в России, по данным паразитологического мониторинга, составляет 1400 случаев на 100 тыс. населения. Практически каждый человек в нашей стране в течение своей жизни хотя бы раз инвазируется гельминтами [1].

Результаты санитарно-паразитологических исследований создают необходимые условия для результативного проведения профилактики паразитарных заболеваний [6].

Мощным фактором распространения гельминтозов зачастую служит загрязнение окружающей среды яйцами гельминтов в результате загрязнения почва, ягод, овощей, выращиваемых на сельскохозяйственных полях вблизи многих городов [7].

В связи с интенсификацией развития общества одной из важнейших проблем современности становится проблема паразитарного загрязнения урбанизированных территорий возбудителями гельминтозов домашних плотоядных, прежде всего собак. В последнее время общая численность собак в мире значительно увеличилась и продолжает расти. В первую очередь это касается бродячих животных, которые нередко являются переносчиками различных заболеваний, в том числе и гельминтозов [8–11]. Внешняя среда является неотъемлемым компонентом взаимодействия гельминтов и их хозяев [12].

По оценкам специалистов, более миллиарда человек во всем мире инвазированы гельминтами, передаваемыми через почву,

причем большинство заражений происходит в тропических и субтропических странах. Гельминты, к числу которых относятся аскариды, власоглавы и анкилостомы, являются основными паразитами, поражающими людей. Эти инфекции чаще всего возникают в результате воздействия загрязненной фекалиями воды, почвы или инфицированных пищевых продуктов, а также при повышении риска инфекций из-за повторного использования сточных вод и ила в сельском хозяйстве [13, 14].

Цель исследования – проанализировать санитарно-паразитологическое состояние пищевых продуктов Астраханской области на их обсемененность яйцами и личинками гельминтов, а также цистами патогенных кишечных простейших.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе лаборатории бактериологических и паразитологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» в 2015–2019 гг.

Всего за анализируемый период были проведены исследования 1430 проб пищевых продуктов, выполнено 2207 исследований. Неудовлетворительных проб зафиксировано 4,6 % ( $n = 66$ ). Были обнаружены: личинки *Strongyloides stercoralis* – 84,8 % ( $n = 56$ ), яйца и метацеркарии *Opisthorchis felinus* – 4,5 % ( $n = 3$ ), цисты *Entamoeba histolytica*, личинки *Strongyloides stercoralis* + *Ascaris lumbricoides* – по 3,0 % (по  $n = 2$ ), яйца *Ascaris lumbricoides* и *Enterobius vermicularis* – 1,5 % ( $n = 1$ ) и личинки *Strongyloides stercoralis* + *Toxocara canis* – 1,5 % ( $n = 1$ ).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы

Microsoft Office Excel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли процентное выражение ряда данных (%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как отмечалось ранее, за анализируемый период лабораторными подразделениями ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» (далее ФБУЗ) были проведены исследования различных объектов окружающей среды, из которых пищевые продукты составили 8,6 % ( $n = 1430$ ).

Наибольшее число отобранных и исследованных проб пищевой продукции пришлось на исследования проб плодоовощной продукции – 54,3 % ( $n = 777$ ), из которых неудовлетворительными оказались 8,4 % ( $n = 65$ ) проб. В данных образцах были обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* – 86,2 % ( $n = 56$ ) от числа всех положительных

находок плодоовощной продукции, яйца *Opisthorchis felinus* и цисты *Entamoeba histolytica* – по 3,1 % (по  $n = 2$ ), а также неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* и яйца *Enterobius vermicularis* – по 1,5 % (по  $n = 1$ ). Кроме единичных находок, отмечались случаи микст-инвазии: личинки *Strongyloides stercoralis* + неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides* – 3,1 % ( $n = 2$ ) и личинки *Strongyloides stercoralis* + яйца *Toxocara canis* – 1,5 % ( $n = 1$ ) (табл. 1).

Так, в среднем ежегодно лабораторно исследовано 20,0 % ( $n = 155,4$ ) от числа всей плодоовощной продукции, в том числе в 2015 г. было исследовано 19,9 % ( $n = 155$ ) проб, из которых неудовлетворительных пробы было 2,6 % ( $n = 4$ ): обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* (капуста белокочанная – 3 пробы) и яйца *Ascaris lumbricoides* (лук репчатый – одна проба).

Таблица 1

#### Число положительных находок, выявленных в пищевых продуктах

| Проба                  | Возбудитель                      | Число проб, абс. | Вид продукции                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плодоовощная продукция | Личинки стронгилид               | 56               | Картофель – 14<br>Лук – 10<br>Морковь – 17<br>Огурцы – 2<br>Свекла – 5<br>Томаты – 3<br>Капуста – 4<br>Перец – 1 |
|                        | Яйца аскарид                     | 1                | Лук – 1                                                                                                          |
|                        | Яйца описторхиса                 | 2                | Огурцы – 1<br>Томаты – 1                                                                                         |
|                        | Яйца остриц                      | 1                | Огурцы – 1                                                                                                       |
|                        | Цисты амёб                       | 2                | Огурцы – 1<br>Капуста – 1                                                                                        |
|                        | Личинки стронгилид+яйца аскарид  | 2                | Картофель – 1<br>Морковь – 1                                                                                     |
|                        | Личинки стронгилид+яйца токсокар | 1                | Картофель – 1                                                                                                    |
| Рыба                   | Метацеркарии описторхиса         | 1                | Вобла каспийская                                                                                                 |

В 2016 г. исследовано 24,8 % ( $n = 193$ ) проб, в том числе 10,9 % ( $n = 21$ ) составили пробы, не отвечающие гигиеническим нормативам. В данных образцах были обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* (картофель продовольственный – 5 проб, лук репчатый – 4 пробы, морковь столовая – 7 проб, томаты – 2 пробы и свекла – одна проба), яйца *Opisthorchis felineus* (огурцы – одна проба), а также отмечалась микст-инвазия (личинки *Strongyloides stercoralis* + яйца *Ascaris lumbricoides* – картофель продовольственный – одна проба).

В 2017 г. исследовано 17 % ( $n = 132$ ) проб плодоовощной продукции, из которых не отвечали санитарно-паразитологическим показателям 10,6 % ( $n = 14$ ). В данных пробах отмечались положительные находки в виде личинок *Strongyloides stercoralis* (картофель продовольственный – 5 проб, свекла – 3 пробы, морковь столовая – 2 пробы и лук репчатый – одна проба), цист *Entamoeba histolytica* (капуста белокочанная – одна проба), яйца остриц (огурцы – одна проба) и микст-инвазии (личинки *Strongyloides stercoralis* + яйца *Ascaris lumbricoides* – морковь столовая – одна проба).

В последующие годы исследованных проб плодоовощной продукции 23,4 % ( $n = 182$ ) в 2018 г. и 14,8 % ( $n = 115$ ) в 2019 г.

Число проб, не отвечающих нормативным показателям, в 2018 г. составило 7,7 % ( $n = 14$ ): были обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* (капуста белокочанная – 3 пробы, лук репчатый – 2 пробы, морковь столовая – 4 пробы, картофель продовольственный, огурцы, томаты и перец – по одной пробе) и яйца *Opisthorchis felineus* (томаты – одна проба), и в 2019 г. – 10,4 % ( $n = 12$ ) – были обнаружены личинки *Strongyloides stercoralis* (капуста белокочанная – одна проба, морковь столовая – 4 пробы, лук репчатый – 3 пробы, огурцы и свекла – по одной пробе), цисты *Entamoeba histolytica* (огурцы – одна проба) и микст-инвазия в виде обнаружения личинок *Strongyloides stercoralis* + яйца *Toxocara canis* (в одной пробе картофеля продовольственного).

Также были проведены исследования проб рыб и рыбопродуктов. Всего за анализируемый период были проведены исследования 29,4 % ( $n = 420$ ) проб, из которых одна проба – 0,2 % – не соответствовала норме. В данной пробе (вобла каспийская) были обнаружены метациртерии *Opisthorchis felineus* (рис. 1).



Рис. 1. Число проб рыб и рыбопродуктов, исследованных в 2015–2019 гг.

Кроме рыбной и плодоовощной продукции, были проведены исследования проб мяса и мясопродуктов. Исследовано всего 16,3 % ( $n = 233$ ) проб данной продукции. Все исследованные образцы проб отвечали санитарно-гигиеническим показателям на паразитарную чистоту (рис. 2).

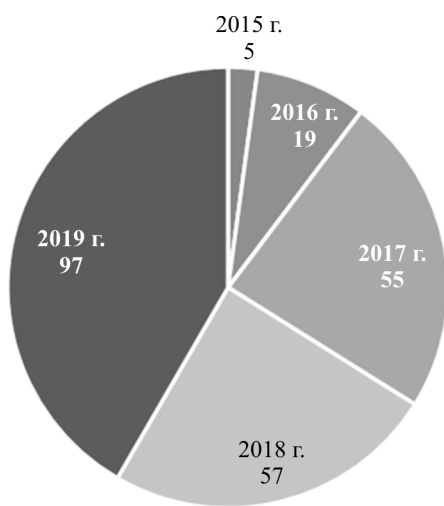


Рис. 2. Число исследованных проб мяса и мясопродуктов за 2015–2019 гг.

По годам паразитарная обсемененность пищевых продуктов следующая. Наибольшее число исследованных проб было отобрано в 2019 и 2016 гг. Так, исследования пищевых продуктов в 2019 г. составили 24,6 % ( $n = 325$ ), из которых неудовлетворительными оказались

3,7 % ( $n = 12$ ). Так, в данном году были исследованы пробы плодоовощной продукции – 35,4 % ( $n = 115$ ), пробы рыбы и рыбопродуктов – 34,8 % ( $n = 113$ ) и мяса и мясопродуктов – 29,8 % ( $n = 97$ ).

В 2016 г. также проводились исследования пищевых продуктов – 23,6 % ( $n = 338$ ). Число неудовлетворительных проб составило 6,2 % ( $n = 21$ ). Так же, как и в предыдущее время, в данном году проводились исследования плодоовощной продукции – 57,1 % ( $n = 193$ ), исследования рыбы и рыбопродуктов – 37,3 % ( $n = 126$ ), мяса и мясопродуктов – 5,6 % ( $n = 96$ ) (табл. 2).

В предыдущие и последующие годы также проводились исследования проб пищевых продуктов: в 2015 г. исследовано 13,5 % ( $n = 193$ ) от числа всех проб пищевых продуктов. Неудовлетворительными оказались 2,1 % ( $n = 4$ ). В анализируемом году доля проб плодоовощной продукции составила 80,3 % ( $n = 155$ ), рыбы и рыбопродуктов – 17,1 % ( $n = 33$ ), мяса и мясопродуктов – 2,6 % ( $n = 5$ ).

Доля исследованных проб пищевых продуктов в 2017 г. составила 20,2 % ( $n = 289$ ), из которых не отвечали паразитологическим показателям 5,2 % ( $n = 15$ ), в том числе плодоовощная продукция – 45,7 % ( $n = 132$ ), рыбная – 35,3 % ( $n = 102$ ) и мясная – 19,0 % ( $n = 55$ ).

Таблица 2

**Число исследованных проб пищевых продуктов на паразитарную чистоту за 2015–2019 гг.**

| Объект                 | Год  |      |      |      |      |
|------------------------|------|------|------|------|------|
|                        | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Плодоовощная продукция | 155  | 193  | 132  | 182  | 115  |
| Рыба и рыбопродукты    | 33   | 126  | 102  | 46   | 113  |
| Мясо и мясопродукты    | 5    | 19   | 55   | 57   | 97   |
| Всего пищевые продукты | 193  | 338  | 289  | 285  | 325  |

В 2018 г. было исследовано 19,9 % ( $n = 285$ ) проб, из которых неудовлетворительными оказались 4,9 % ( $n = 14$ ). Были исследованы плодоовощная продукция – 63,3 % ( $n = 182$ ), рыбная – 16,1 % ( $n = 46$ ) и мясная – 20,0 % ( $n = 57$ ).

### Выводы

1. Наличие яиц токсокар и личинок стронгилид на пробах плодоовощной продукции свидетельствует о загрязнении почвы фекалиями инвазированных животных.

2. Наличие яиц аскарид на пищевых продуктах свидетельствует о загрязнении почвы фекалиями инвазированных людей.

3. Наличие яиц описторхиса на пробах огурцов и томатов и цист дизентерийной амёбы на пробах огурцов и капусты свидетельствует о загрязнении воды, используемой при поливе данных продуктов, яйцами и цистами патогенных кишечных простейших.

4. Наличие яиц остриц на огурцах свидетельствует о контакте инвазированного человека с данным продуктом. Обсеменение могло произойти при транспортировке продукта в лабораторию.

### Библиографический список

1. Багаева У.В., Качмазов Г.С., Бязырова А.Т., Кокаева Ф.Ф., Чельдиева В.Р. Изучение санитарно-гельминтологического состояния песка и почвы на территории детских дошкольных учреждений и дворовых игровых площадок. Российский паразитологический журнал 2017; 2: 150–154.

2. Галимзянов Х.М., Лазарева Е.Н., Мирекина Е.В. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях. Астраханский медицинский журнал 2012; 7 (1): 27–31.

3. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Михайловская Т.И. Динамика клинических проявления и каталазной активности сыворотки крови у больных кокциеллезом моложе 50 лет. Астраханский медицинский журнал 2012; 7 (2): 64–68.

4. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.Р. Современные аспекты состояния гемостаза при Лихорадке Западного Нила. Пест-Менеджмент 2017; 3 (103): 11–16.

5. Мирекина Е.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., Аракельян А.С., Бедлинская Н.Р., Саидов Р.Т., Сиradeгян С.Э. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ). Международный журнал экспериментального образования 2013; 3: 143.

6. Хуторянина И.В., Хроменкова Е.П., Димидова Л.Л. Санитарно-паразитологический мониторинг за объектами окружающей среды г. Астрахани и прилегающих территорий. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2016; 17 (17): 500–502.

7. Халафли Х.Н. Влияние природных условий на циркуляцию возбудителей кишечных паразитозов в окружающей среде. Фундаментальные исследования 2011; 9 (3): 531–534.

8. Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Аракельян А.С. Дирофиляриоз в Астраханской области: современное состояние проблемы. Актуальная инфектология 2014; 4 (5): 81–85.

9. Аракельян Р.С., Галимзянов Х.М., Аракельян А.С., Иванова Е.С. Современная ситуация по дирофиляриозу у собак в Астраханской области. Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сборник научных трудов. Под общей редакцией М.А. Поздняковой. Н. Новгород 2014; 90–93.

10. Кузьмичев Б.Ю., Черенова Л.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика бешенства в Астраханской области. Концепт: научно-методический электронный журнал 2016; 15: 671–675.

11. Кузьмичев Б.Ю., Черенова Л.П., Арчакова Т.И., Ксендзова А.А., Сологубова С.В., Ильяхина Т.Д., Илларионова О.С., Османова Р.Э., Хаймин Е.В. Современная ситуация по бешенству в Астраханской области. Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук 2016; 53–57.

12. Масалкова Ю.Ю. Гельминтологическая оценка внешней среды Витебского региона. Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта 2012; 5 (71): 50–54.

13. Aislinn D. Rowan-Nash, Benjamin J. Korry, Eleftherios Mylonakis, Peter Belenky Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2019; 83 (1): 00044–18.

14. Isaac Dennis Amoah, Gulshan Singh Thor, Axel Stenström, Poovendhree Reddy Detection and quantification of soil-transmitted helminths in environmental samples: A review of current state-of-the-art and future perspectives. Acta Tropica 2017; 169: 187–201.

## REFERENCES

1. Bagaeva U.V., Kachmazov G.S., Byazyrova A.T., Kokaeva F.F., Cheldieva V.R. Study of the sanitary and helminthological state of sand and soil on the territory of preschool institutions and yard playgrounds. Rossijskij parazitologičeskij zhurnal 2017; 2: 150–154 (in Russian).

2. Galimzyanov Kh.M., Lazareva E.N., Mirekina E.V. Modern aspects of the state of hemostasis in some arbovirus infections.

Astrabanskij medicinskij zhurnal 2012; 7 (1): 27–31 (in Russian)

3. Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kasimova N.B., Rubalsky O.V., Mikhailovskaya T.I. Dynamics of clinical manifestations and catalase activity of blood serum in patients with coxyellosis younger than 50 years. Astrabanskij medicinskij zhurnal 2012; 7 (2): 64–68 (in Russian).

4. Mirekina E.V., Galimzyanov H.M., Bedlinskaya N.R. Modern aspects of hemostasis in West Nile Fever. Pest-Menedzhment 2017; 3 (103): 11–16 (in Russian).

5. Mirekina E.V., Lazarev E.N., Hock M., Arakelyan A.S., Belinskaya N.R., Saidov R.T., Siradeghian S.E. Respiratory health in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija 2013; 3: 143 (in Russian).

6. Khutoryanina I.V., Khromenkova E.P., Dimidova L.L. Sanitary and parasitological monitoring of environmental objects in Astrakhan and adjacent territories. Teorija i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami 2016; 17 (17): 500–502 (in Russian).

7. Khabafli H.N. Influence of natural conditions on the circulation of intestinal parasitosis pathogens in the environment. Fundamental'nye issledovanija 2011; 9 (3): 531–534 (in Russian).

8. Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Arakelyan A.S. Dirofilariasis in the Astrakhan region: current state of the problem. Aktual'naja infektologija 2014; 4 (5): 81–85 (in Russian).

9. Arakelyan R.S., Galimzyanov Kh.M., Arakelyan A.S., Ivanova E.S. The Current situation of dirofilariasis in dogs in the Astrakhan region. In the collection: Profilaktičeskaja medicina kak nauchno-praktičeskaja osnova sohraneniya i ukrepleniya zdorov'ja naselenija Sbornik nauchnyh trudov. Pod obshhej



redakciej M.A. Pozdnyakova. Nizhny Novgorod 2014; 90–93 (in Russian).

10. Kuzmichev B.Yu., Cherenova L.P. Clinical and epidemiological characteristics of rabies in the Astrakhan region. *Koncept: nauchno-metodicheskij jelektronnyj zhurnal* 2016; 15: 671–675 (in Russian).

11. Kuzmichev B.Yu., Cherenova L.P., Archakova T.I., Ksenzova A.A., Sologubova S.V., Ilyukhina T.D., Illarionova O.S., Osmanova R.E., Khaimin E.V. Current situation on rabies in the Astrakhan region. *Sovremennye problemy razvitiya fundamental'nyh i prikladnyh nauk* 2016; 53–57 (in Russian).

12. Masalkova Yu. Helminthological assessment of the external environment of the Vitebsk region. *Vesnik VABRIGA zargari over-state* 2012; 5 (71): 50–54.

13. Aislinn D. Rowan-Nash, Benjamin J. Korry, Eleftherios Mylonakis, Peter Belenky Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2019; 83 (1): 00044–18.

14. Isaac Dennis Amoah, Gulshan Singh Thor, Axel Stenström, Poovendbree Reddy Detection and quantification of soil-transmitted helminths in environmental samples: A review of current state-of-the-art and future perspectives. *Acta Tropica* 2017; 169: 187–201.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 08.12.2020

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

---

УДК 616-089.193.4

DOI: 10.17816/pmj381144-150

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ АНЕВРИЗМЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА ПОСЛЕ АУТОВЕНОЗНОГО БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**В.А. Самарцев<sup>1,2\*</sup>, Д.С. Ваганов<sup>2</sup>, А.Ю. Опарин<sup>1</sup>, И.А. Карасов<sup>1</sup>,  
Е.В. Круглов<sup>1</sup>, С.Н. Горюнов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

## CLINICAL CASE OF SURGICAL TREATMENT OF GIANT CENTRAL ANASTOMOSIS ANEURYSM AFTER AUTOVENOUS FEMOROPLOPLITEAL BYPASS

**V.A. Samartsev<sup>1,2\*</sup>, D.S. Vaganov<sup>2</sup>, A.Yu. Oparin<sup>2</sup>, I.A. Karasov<sup>1</sup>,  
E.V. Kruglov<sup>2</sup>, S.N. Goryunov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>City Clinical Hospital № 4, Perm, Russian Federation

---

Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей довольно широко распространены в популяции. Эффективным методом лечения хронической артериальной недостаточности является реваскуляризация.

Одним из редких осложнений подобных операций является формирование аневризмы сосудистого анастомоза. Представлен клинический случай открытого оперативного лечения пациента с гигант-

---

© Самарцев В.А., Ваганов Д.С., Опарин А.Ю., Карасов И.А., Круглов Е.В., Горюнов С.Н., 2021

тел. +7 902 801 73 31

e-mail: samartsev-v@mail.ru

[Самарцев В.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1; Ваганов Д.С. – сердечно-сосудистый хирург; Опарин А.Ю. – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии; Карасов И.А. – студент VI курса; Круглов Е.В. – сердечно-сосудистый хирург; Горюнов С.Н. – сердечно-сосудистый хирург].

© Samartsev V.A., Vaganov D.S., Oparin A.Yu., Karasov I.A., Kruglov E.V., Goryunov S.N., 2021

tel. +7 902 801 73 31

e-mail: samartsev-v@mail.ru

[Samartsev V.A. (\*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of General Surgery № 1; Vaganov D.S. – cardiovascular surgeon; Oparin A.Yu. – cardiovascular surgeon, Head of Cardiovascular Surgery Unit; Karasov I.A. – sixth-year student; Kruglov E.V. – cardiovascular surgeon; Goryunov S.N. – cardiovascular surgeon].

ской аневризмой (25 сантиметров в диаметре) проксимального анастомоза после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей после выполненной аневризмэктомии показало сохранность дистального кровотока на дооперационном уровне.

**Ключевые слова.** Аневризма анастомоза, бедренно-подколенное шунтирование, аневризмэктомия.

Atherosclerosis of vessels of the lower extremities is widely distributed in the population. Open surgical revascularization is an efficient method for treatment of this pathology. One of the rare postoperative complications is an anastomosis aneurysm development. We report about a clinical case of a 74-year-old male with a giant (25 cm in diameter) aneurysm of the proximal anastomosis after femoropopliteal bypass. Open aneurysmectomy was performed, and the postoperative period was uneventful.

**Keywords.** Anastomotic aneurysm, femoropopliteal bypass, aneurysmectomy.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 74 года, поступил в отделение хирургии сердца и сосудов ГАУЗ ПК ГKB № 4 г. Перми 07.01.2020. Обратился с жалобами на наличие крупного пульсирующего образования правой паховой области с периодическими незначительными наружными кровотечениями.

Анамнез заболевания: симптомы «пережимающейся хромоты» отмечает более 16 лет – с 2003 г. Консервативное лечение давало временный эффект, постепенно сокращалась дистанция безболевого ходьбы. В 2004 г. перенес реваскуляризирующую операцию на правой нижней конечности: аутовенозно-бедренно-подколенное шунтирование (АВБПШ) справа. В последние три года начал отмечать появление объемного пульсирующего образования в правой паховой области, в проекции послеоперационного рубца. За три недели до поступления начал отмечать резкий рост образования, неинтенсивные наружные кровотечения. Последнее кровотечение – 07.01.2020, пациент вызвал бригаду СМП, был доставлен в приемное отделение ГKB № 4.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Кожа, слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоуз-

лы не увеличены. Сердце: тоны ритмичные, приглушены, шумов нет. ЧСС 96 уд/мин. АД = 150/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика выслушивается. Стул, диурез, со слов пациента, в норме.

Локальный статус: на обеих ногах – выраженное варикозное расширение подкожных вен. Симптом Гаккенбруха положителен с обеих сторон. Пигментация кожи голени слева. Пульсация артерий нижних конечностей: на общей бедренной артерии с обеих сторон, дистальнее не определяется. Справа в паховой области имеется больших размеров (25×25 см) пульсирующее образование – аневризма с истонченным участком кожи по ее медиальной поверхности, прикрытым сгустком крови. Образование при пальпации умеренно болезненно. Повязка, наложенная бригадой СМП, незначительно промокла геморрагическим отделяемым.

Данные лабораторных и инструментальных исследований до операции:

– исследование уровня глюкозы в крови: глюкоза капиллярная 6,9 ммоль/л;

– общий анализ крови: гемоглобин (Hgb) 122 г/л; эритроциты (RBC)  $4,56 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты (WBC)  $10,3 \cdot 10^9$ /л; гранулоциты

(GRA) 62,0 %; лимфоциты (LYM) 29,4 %; моноциты (MID) 8,6 %; цветной показатель (MCH) 26,8 пг;

– биохимический анализ крови: глюкоза В 8,6 ммоль/л; АСТ 20 у/л; АЛТ 14 у/л; амилаза крови 19 у/л; натрий 145,0 ммоль/л; калий 3,91 ммоль/л; СРП 45,3 мг/л; белок общий 77 г/л; альбумин 32 г/л; мочевины 6,3 ммоль/л; креатинин крови 129 мкмоль/л; скорость КФ MDRD 50,19 мл/мин; билирубин общий 8,4 мкмоль/л;

– брюшная аортография: под местной анестезией раствором новокаина (0,25%-ный, 20,0 мл) справа через общую межкостную артерию (локтевая и лучевая артерии окклюзированы). Инфраренальный отдел аорты атеросклеротически изменен, проходим. Справа стеноз общей подвздошной артерии до 60–70 %, наружной подвздошной артерии – до 55 %. Общая (ОБА) и глубокая (ГБА) бедренные артерии проходимы. Из терминальной части общей бедренной артерии контрастируется дополнительное образование размерами 20×16 см, с затеканием контрастного вещества в полость образования. Поверхностная бедренная артерия (ПБА) не контрастировалась на всем протяжении. Через коллатерали фрагментами выполняется подколенная (ПКЛА) и малоберцовая артерии. Слева окклюзия подвздошных артерий на всем протяжении (рис. 1).

После дообследования установлен следующий диагноз:

– основной диагноз: атеросклероз. Окклюзия обеих ПБА. Состояние после АВБПШ справа (2004). Окклюзия шунта;

– сопутствующие: гипертоническая болезнь 2-й степени III стадии, риск 4. Цереброваскулярная болезнь, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой среднемозговой артерии (2018). Вари-

козная болезнь нижних конечностей СЕАР: С2, S, Ер, As, р, Pr, 2,18 с обеих сторон;

– осложнения: гигантская ложная аневризма центрального анастомоза АВБПШ с разрывом. Хроническая артериальная недостаточность IIБ степени по Покровскому – Фонтейну.

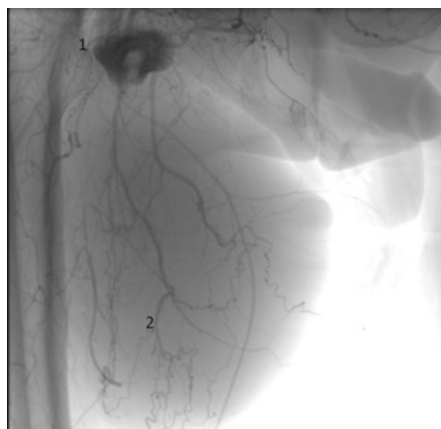


Рис. 1. Артериографическая картина гигантской аневризмы проксимального анастомоза АВБПШ: 1 – просвет аневризмы; 2 – тромбированная полость аневризмы

Принято решение выполнить операцию в экстренном порядке (рис. 2).

Операция: резекция аневризмы центрального анастомоза АВБПШ справа. Антибиотикопрофилактика: амоксициллин + клавулановая кислота – 1,2 г.

Под эндотрахеальным наркозом межмышечным доступом в подвздошной области справа была выделена наружная подвздошная артерия. Проекционным доступом в паховой области справа частично выделена аневризма. Размер аневризмы после выделения – 20×25 см. При вскрытии полости удалено до 1 л старых тромбов, сгустков и крови (рис. 3). Взят посев на микрофлору (результат от 09.01.2020 – рост микрофлоры не выявлен). Последовавшее после очищения

полости кровотечение из общей бедренной артерии остановлено прошиванием нитью Prolene 0. Достигнут гемостаз. Возник значительный избыток тканей после удаления сгустков. Иссечен кожно-жировой лоскут вместе со стенкой аневризмы примерно 15×15 см. Послойное ушивание раны, дренирование резиновыми выпускниками.



Рис 2. Вид пациента на операционном столе

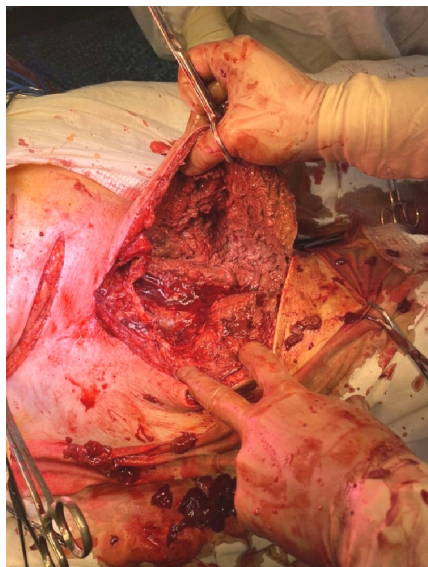


Рис 3. Интраоперационная картина после вскрытия аневризмы и удаления сгустков и тромбов

В течение 13 койко-дней пациент находился под наблюдением в отделении сердечно-сосудистой хирургии. Проводилась антибиотикотерапия (цефтриаксон – 1,0 г внутримышечно 3 раза в день – 7 дней), анальгетическая терапия, антиагрегантная терапия (пентоксифиллин 2 % – 5,0 мл на 250,0 мл 0,9 % раствора NaCl один раз в день).

Данные дуплексного сканирования артерий нижних конечностей через 4 дня после операции (11.01.2020): выраженный кальциноз стенок всех магистральных артерий нижних конечностей. Справа: состояние после резекции аневризмы центрального анастомоза АВБПШ. Подвздошные артерии проходимы, стенозы 50–65 %. ОБА, ГБА проходимы. Оклюзия ПБА от устья. ПКЛА проходима, стенозы 30–70 %, Оклюзия берцовых артерий. Кровоток в подколенной и малоберцовой артериях коллатеральный. Слева: окклюзии подвздошных артерий, общая и глубокая бедренные артерии проходимы. Оклюзия ПБА от устья, окклюзия берцовых артерий. Кровоток в ОБА, подколенной артериях коллатеральный.

На 13-е сутки после операции раны зажили первичным натяжением, швы сняты. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей встречаются у 19 % в популяции, в основном в возрасте от 40 до 59 лет, и в 29 % случаев – в группе старше 70 лет [1]. Эффективным методом лечения хронической артериальной недостаточности является реваскуляризация – как правило, это аортобедренные и подвздошно-

бедренные шунтирования при окклюзии аорты и подвздошных артерий, бедренно-подколенное шунтирование при окклюзии поверхностной бедренной артерии [2].

Достаточно редким осложнением подобных операций является формирование аневризмы сосудистого анастомоза – расширения зоны соединения шунта и нативного сосуда [3]. По данным Aldemir et al. [4], аневризмы анастомозов бедренных артерий осложняют от 1 до 10 % сосудистых реконструкций на инфраингвинальном сегменте, что даже больше, чем доля осложнений при пункции бедренной артерии для эндоваскулярных процедур – от 0,1 до 5 % (в этом случае возможно образование ложных аневризм) [5, 6]. Известно, что при аортобедренном шунтировании аневризма дистального анастомоза возникает в три раза чаще, чем аналогичное поражение проксимального анастомоза (8,7 против 2,9 %) [7]. Вопрос о лечении подобных осложнений обсуждается в профессиональном сообществе достаточно долго – с момента массового начала сосудистых операций. Одна из самых цитируемых статей по теме (Szilagyi et al.) вышла в 1975 г. и во многом продолжает оставаться актуальной [8]. Коллектив авторов под руководством Pogorzelski (2013, 2014) выделяет следующие этиологические факторы развития анастомотических расширений:

- 1) инфекция зоне анастомоза;
- 2) повреждение или истончение стенки артерии вследствие прогрессирования атеросклероза или перенесенной эндартерэктомии;
- 3) технические причины (сосудистый протез, шовный материал, шов);
- 4) оперативная техника;
- 5) другие причины [9, 10].

Данный клинический случай наиболее интересен выдающимися размерами развившейся аневризмы сосудистого анасто-

за через 13 лет после реконструкции. Описываемые в литературе гигантские ложные аневризмы и аневризмы анастомозов редко превышают в диаметре 10–11 см [11–13]. Часто диаметр образования более 2,5 см рассматривается как показание к операции из-за высокого риска неблагоприятных исходов. В случае с аневризмами небольших размеров возможно их выключение из кровотока при помощи стент-графта [12, 13] или же окклюзия просвета при помощи чрескожной инъекции тромбина (что драматически снижает риск кровотечения при разрыве, наиболее успешно применяется при ложных аневризмах) [14, 15]. При образовании размером более 5–7 см в диаметре пациент испытывает выраженный дискомфорт, и в подобных случаях часто единственным выходом становится открытое хирургическое лечение. Реваскуляризирующая операция не была выполнена в связи с отсутствием воспринимающего дистального сосудистого русла.

## Выводы

1. Аневризма, возникшая в области анастомоза после сосудистой реконструкции, – показание для оперативного вмешательства. При подозрении на разрыв аневризмы хирургическая тактика должна быть активной: необходимо выполнить операцию в экстренном порядке для минимизации кровопотери и предотвращения осложнений.

2. Характер вмешательства зависит от клинической ситуации – при гигантских аневризмах, осуществляющих компрессию соседних тканей, эффективно открытое хирургическое лечение.

Информированное согласие: пациент подписал информированное согласие на публикацию медицинских данных в научных целях.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Van de Weijer M.A.J., Kruse R.R., Schamp K., Zeebregts C.J., Reijnen M.M.P.J. Morbidity of femoropoplitealbypass surgery. *Seminars in Vascular Surgery* 2015; 28 (2): 112–121.
2. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolb P. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 1–109.
3. Corriere M.A., Guzman R.J. True and false aneurysms of the femoral artery. *Semin Vasc Surg* 2005; 18 (4): 216–223.
4. Aldemir M., Adali F., Akci Ö., Eerkoç S., Darçin O.T. A rare para-anastomotic femoral artery aneurysm in a patient with history of femoropopliteal bypass graft occlusion. *International Journal of Surgery Case Reports* 2015; 10: 49–51.
5. Biancari F., Ylönen K., Anttila V. et al. Durability of open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm: a 15-year follow-up study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 87–93.
6. Gurbuz A., Yetkin U., Yasa H., Aksun M., Calli A.O. Giant right femoral pseudoaneurysm diagnosed 7 years after cardiac catheterization. *Tex Heart Inst J* 2008; 35 (2): 222–223.
7. Dilic M., Koco D., Kurtalic E., Hercegljija E., Svrakic S. Thrombosed femoral artery pseudoaneurysm: complication of cardiac catheterization. *Med Arh* 2011; 65 (3): 185–187.
8. Szilagyi D.E., Smith R.F., Elliott J.P., Hageman J.H., Dall'Olmo C.A. Anastomotic aneurysms after vascular reconstruction: problems of incidence, etiology, and treatment. *Surgery* 1975; 78 (6): 800–816.
9. Pogorzelski R., Fiszer P., Toutounchi S. et al. Anastomotic aneurysms—20-years of experience from one center. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 181–191.
10. Pogorzelski R., Fiszer P., Toutounchi S. et al. Anastomotic aneurysms after arterial reconstructive operations—literature review. *Pol Przegl Chir* 2014; 86 (1): 48–56.
11. Guerrero M.A., Zhou W., Kougiyas P., El Sayed H., Lin P.H. Multiple Giant Anastomotic Pseudoaneurysms of the Carotid and Femoral Arteries: Combined Endovascular and Open Surgical Approach. *Vascular* 2007; 15(3): 158–161.
12. Mahjoob M.P., Khabeshi I., Naderian M. Stent-assisted coiling of large common femoral artery pseudoaneurysm following coronary artery catheterization: an uncommon and novel approach. *Rom J Intern Med* 2017; 55(1): 57–59.
13. Samallab Q., Rubinshtein, R., Gabrielly, M., Jaffe R. Percutaneous Treatment of a Giant Infected Femoral Artery Pseudoaneurysm. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017; 10 (20): 2129–2130.
14. Kim K.-S., Youn J.-M., Han W.-S., Yoon Y.-J., Yoo J.-H., Gu D.-Y., Rhee I. Successful Treatment of an Iatrogenic Giant Femoral Artery Pseudoaneurysm With Percutaneous Thrombin Injection. *Korean Circulation Journal* 2010; 40 (6): 292.
15. Goel P.K., Modi N., Baijal S.S., Kathuria M., Agrawal S.K. Sonographically guided thrombin injection for the treatment of femoral artery pseudoaneurysm. *Indian Heart J* 2003; 55 (4): 365–367.

## REFERENCES

1. Van de Weijer M.A.J., Kruse R.R., Schamp K., Zeebregts C.J., Reijnen M.M.P.J. Morbidity of femoropoplitealbypass surgery. *Seminars in Vascular Surgery* 2015; 28(2): 112–121.
2. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolb P. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 1–109.
3. Corriere M.A., Guzman R.J. True and false aneurysms of the femoral artery. *Semin Vasc Surg* 2005; 18 (4): 216–223.

4. Aldemir M., Adali F., Akci Ö., Eerkoç S., Darçin O.T. A rare para-anastomotic femoral artery aneurysm in a patient with history of femoro-popliteal bypass graft occlusion. *International Journal of Surgery Case Reports* 2015; 10: 49–51.
5. Biancari F., Ylönen K., Anttila V. et al. Durability of open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm: a 15-year follow-up study. *J Vasc Surg* 2002; 35: 87–93
6. Gurbuz A., Yetkin U., Yasa H., Aksun M., Calli A.O. Giant right femoral pseudoaneurysm diagnosed 7 years after cardiac catheterization. *Tex Heart Inst J* 2008; 35 (2): 222–223.
7. Dilic M., Koco D., Kurtalic E., Hercegljia E., Svrakic S. Thrombosed femoral artery pseudoaneurysm: complication of cardiac catheterization. *Med Arh* 2011; 65 (3): 185–187.
8. Szilagyi D.E., Smith R.F., Elliott J.P., Hageman J.H., Dall'Olmo C.A. Anastomotic aneurysms after vascular reconstruction: problems of incidence, etiology, and treatment. *Surgery* 1975; 78 (6): 800–816.
9. Pogorzelski R., Fiszer P., Toutounchi S. et al. Anastomotic aneurysms—20-years of experience from one center. *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 181–191.
10. Pogorzelski R., Fiszer P., Toutounchi S. et al. Anastomotic aneurysms after arterial reconstructive operations—literature review. *Pol Przegl Chir* 2014; 86 (1): 48–56.
11. Guerrero M.A., Zhou W., Kougiass P., El Sayed H., Lin P.H. Multiple Giant Anastomotic Pseudoaneurysms of the Carotid and Femoral Arteries: Combined Endovascular and Open Surgical Approach. *Vascular* 2007; 15 (3): 158–161.
12. Mahjoob M.P., Khabeshi I., Naderian M. Stent-assisted coiling of large common femoral artery pseudoaneurysm following coronary artery catheterization: an uncommon and novel approach. *Rom J Intern Med* 2017; 55 (1): 57–59.
13. Sanallah Q., Rubinshtein R., Gabrielly M., Jaffe R. Percutaneous Treatment of a Giant Infected Femoral Artery Pseudoaneurysm. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017; 10 (20): 2129–2130.
14. Kim K.-S., Youn J.-M., Han W.-S., Yoon Y.-J., Yoo J.-H., Gu D.-Y., Rhee I. Successful Treatment of an Iatrogenic Giant Femoral Artery Pseudoaneurysm With Percutaneous Thrombin Injection. *Korean Circulation Journal* 2010; 40 (6): 292.
15. Goel P.K., Modi N., Baijal S.S., Kathuria M., Agrawal S.K. Sonographically guided thrombin injection for the treatment of femoral artery pseudoaneurysm. *Indian Heart J* 2003; 55 (4): 365–367.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 06.12.2020



УДК 616.98:578.834.1-053.2-036.1]-06:616-092:612.017.1-008.64-02:616.155-089.843

DOI: 10.17816/pmj381151-160

## СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Н.Н. Грымова<sup>1</sup>, Е.А. Хузина<sup>1</sup>, Е.Г. Фурман<sup>1</sup>, О.Е. Никонова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Краевая детская клиническая больница, г. Пермь, Россия

## A CASE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COURSE IN A CHILD WITH SEVERE SECONDARY IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**N.N. Grymova<sup>1</sup>, E.A. Khuzina<sup>1</sup>, E.G. Furman<sup>1</sup>, O.E. Nikonova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

В настоящее время опубликованы многочисленные статьи о случаях COVID-19 в детской популяции. Дети заражаются и болеют новой инфекцией значительно реже и легче взрослых. Предполагаемая от-носительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 может объясняться целым рядом причин, одной из ко-торых является незрелость рецептора ACE<sub>2</sub>, или же у детей существуют некие особенности врожденно-го иммунитета, которые исчезают в онтогенезе. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить не-благоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов.

Приведено описание случая течения новой коронавирусной инфекции у пятилетнего ребенка с тяже-лым вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с трансплантацией стволовых ге-мопоэтических клеток. Описанием данного клинического случая мы хотели обратить внимание на

© Грымова Н.Н., Хузина Е.А., Фурман Е.Г., Никонова О.Е., 2021

тел. +7 912 887 89 10

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Грымова Н.Н. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпи-тальной педиатрии; Хузина Е.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской и госпи-тальной педиатрии; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпи-тальной педиатрии; Никонова О.Е. – заведующая отделением онкогематологии].

© Grymova N.N., Khuzina E.A., Furman E.G., Nikonova O.E., 2021

tel. +7 912 887 89 10

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Grymova N.N. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy; Khuzina E.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Faculty and Hospital Therapy; Furman E.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty and Hospital Therapy; Nikonova O.E. – Head of Unit of Oncohematology].

достаточно легкое течение инфекции COVID-19 у ребенка, имеющего отягощенный преморбидный анамнез в виде тяжелого вторичного иммунодефицита, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

**Ключевые слова.** Коронавирусная инфекция, иммунитет, провоспалительные цитокины, иммунодефицитное состояние.

Numerous articles have been published on COVID-19 cases in the child population now. Children become infected and get sick with a new infection much less often and more easily than adults. The supposed relative resistance of children to SARS-CoV-2 can be explained by a number of reasons, one of which is the immaturity of the ACE2 receptor, or by the fact that children have certain features of innate immunity that disappear in ontogenesis. On the contrary, the maturity of the immune system may explain the unfavorable type of triggered immune response associated with the development of acute respiratory distress syndrome in adult patients.

The article describes a case of a new coronavirus infection in a 5-year-old child with a severe secondary immunodeficiency condition associated with hematopoietic stem cell transplantation. By describing this clinical case, we wanted to draw attention to a mild course of COVID-19 infection in a child with a burdened premorbid history in the form of severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia.

**Keywords.** Coronavirus infection, immunity, pro-inflammatory cytokines, immunodeficiency.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликованы многочисленные статьи по случаям COVID-19 в детской популяции [1–2]. Дети заражаются и иногда болеют новой инфекцией (но значительно реже и легче взрослых) [3].

В целом, согласно данным литературы, коронавирусная инфекция протекала у детей легко, выздоровление наступало в течение 1–2 недель. Наиболее часто новая коронавирусная инфекция у детей имела асимптоматическое течение [3]; лихорадка отмечалась лишь в половине случаев – 40–56 % [4–6]; кашель был примерно у каждого второго [1, 4, 5]; боль в горле / фарингит встречались в 40 % случаев [3]; также отмечалась легкая диарея [4]; иногда заболевание протекало в виде коинфекции (грипп А и В, M. pneumoniae, RSV, RV и т.д.) [3]. К редким симптомам у детей относятся ринорея, свистящее дыхание, недомогание / головная боль / миалгии [3].

Предполагаемая относительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 может объясняться целым рядом причин. Эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с незрелостью рецептора ACE<sub>2</sub>, или же у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [7, 8]. К другим возможным причинам причисляют более благополучное состояние слизистой оболочки дыхательных путей из-за отсутствия губительного активного воздействия сигаретного дыма и загрязнения воздуха и меньшее количество хронических заболеваний, в отличие от взрослых. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов. В любом случае этот факт пока не имеет научного объяснения.

Таким образом, эти данные подтверждают четыре важных общих положения:

- дети редко имеют клинические проявления COVID-19;
- дети существенно чаще, чем взрослые, могут являться бессимптомными носителями (или COVID-19 у детей часто протекает без таких симптомов, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания);

- у большинства детей болезнь протекает легко, но есть и такие, кто все-таки нуждается в госпитализации, среди них – пациенты с ожирением, диабетом и аутоиммунными болезнями (воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом и т.д., пороками развития, прежде всего легких, болезнями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и астмой) [3].

В настоящее время появились интересные данные относительно некоторых особых групп пациентов детского возраста:

1. Дети с иммунодефицитными состояниями разной этиологии и иммунокомпрометированные пациенты.

2. Первичные иммунодефицитные состояния (случаи COVID-19 редки, о смертельных исходах не сообщалось).

3. Онкологические пациенты (несколько случаев болезни описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии – результаты ожидаемые, смертельных исходов не описано).

4. Пациенты после трансплантации органов и тканей (в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов) [9].

По мнению ряда авторов, новая коронавирусная инфекция ассоциирована с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+ цитотоксических лимфоцитов) иммунитета.

Причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при SARS-CoV-2-инфекции считают синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), характеризующийся гипervоспалительным ответом и резким увеличением содержания различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и интерферона- $\gamma$  [10–12].

Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, составляют группу больных, теоретически предрасположенных к более тяжелому течению COVID-19. Также особую группу пациентов представляют больные с острыми и персистирующими сопутствующими вирусными коинфекциями. Так, в проведенных исследованиях подавление иммунной функции у больных гриппом ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, длительным выделением вируса и повышенной резистентностью к противовирусным средствам, но менее выраженными симптомами инфекции [13].

Интересным для изучения представляется течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелым иммунодефицитом и активной ЦМВ-инфекцией после проведения аллогенной ТТСК.

Клинические описания заболевания COVID-19 у этой когорты больных немногочисленны: несколько случаев болезни у детей с онкологической патологией описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии; также описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов в сообщениях из Италии [14].

В результатах ретроспективного исследования, которое проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, отмечается низкая (0,7 %) частота

гемобластозов в когорте пациентов с ОРДС, что теоретически может указывать на более низкий риск развития синдрома выброса цитокинов у больных со злокачественными новообразованиями и гемобластомами.

Этот факт, с одной стороны, объясняется особенностями восстановления иммунного ответа у таких пациентов. Общеизвестно, что одними из первых лимфоцитов, которые восстанавливаются после алло-ТТКС, достигая нормального числа за несколько месяцев до восстановления клеток памяти и эффекторных CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, являются NK-клетки [15]. Именно NK-клеткам принадлежит особая роль в эрадикации вируса SARS-CoV-2. Кроме того, ключевое значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет вирусный белок S (spike protein), взаимодействующий с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который выступает в роли рецептора для вируса на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей. Для проникновения вируса в клетки необходимы также сериновые протеазы, такие как TMPSSR2 (трансмембранная сериновая протеаза 2), которые расщепляют белок S и инициируют процесс фузии [16–17].

Глюкокортикостероидные гормоны, применяемые в посттрансплантационном периоде, вызывая приобретенный, преимущественно Т-клеточный иммунодефицит, в то же время тормозят секрецию ренина. При этом в первую очередь блокируются тканевые компоненты РААС, что обеспечивает замедление ремоделирования сосудистой стенки с развитием гипертензии гладкой мускулатуры сосудов и коллагенообразования, формирование фиброза, что опосредованно может ингибировать развитие интерстициального пневмонита. Peters et al. [18] показали, что терапия ингаляционными

глюкокортикостероидами сопровождается более низкой экспрессией генов ACE<sub>2</sub> и TMPRSS<sub>2</sub>, необходимых для развития SARS-CoV-2-инфекции.

Кроме того, входящий в схемы иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде циклоспорин проявляет противовирусный эффект *in vitro*. Означает ли это, что люди, принимающие эти препараты в качестве лекарств в связи с трансплантацией или кишечными заболеваниями, тем самым защищены от коронавирусов, пока неизвестно.

Ниже приводится клинический случай благоприятного течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А., 5 лет, поступил в отделение для лечения COVID-19 в ГБУЗ ПК КДКБ г. Перми 07.07.2020 с жалобами на сухой, малопродуктивный кашель в течение месяца, при амбулаторном обследовании в назофарингеальном мазке методом ПЦР от 29.06.2020 обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Из анамнеза жизни и заболевания: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне ОРВИ на ранних сроках, бактериурии, анемии; первых срочных родов. Оценка по шкале Апгар 9/9. Вес при рождении 2649 г, рост 50 см. В периоде новорожденности диагностирована ЗВУР по гипотрофическому типу, неонатальная желтуха (ОБ 248 ммоль/л), требовавшая проведения фототерапии. Вакцинирован в декретированные сроки. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ 2 раза на первом году жизни и 3 раза на втором, ветряная оспа, в 1 год 8 мес. реактивный артрит. В возрасте 1 года 9 мес. при прове-

дении ОАК на фоне ОРВИ, протекавшей с симптомами лихорадки, недомогания, катаральных явлений, выявлена анемия (гемоглобин 86 г/л), тромбоцитопения (39 тыс./мкл), гиперлейкоцитоз (27,6 тыс./мкл), 77 % бластных клеток. Ребенок был госпитализирован в отделение онкогематологии ГБУЗ ПК КДКБ, где после проведенного обследования установлен диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз,  $t(15,17)$ . Получал лечение по протоколу AML-BFM 2004; в возрасте 1 года 11 мес. достигнута первая гематологическая ремиссия. Однако при контрольном обследовании по окончании терапии (в возрасте 3 лет 1 мес.) констатирован первый поздний изолированный костномозговой рецидив, по поводу которого ребенок получал противорецидивную дифференцированную терапию АТО+АТРА по протоколу ОПЛ 2008. В возрасте 3 лет 3 мес. констатирована вторая клиногематологическая ремиссия. В 3 года 6 мес. проведена ауто-ТСК, трансфузию перенес удовлетворительно. Через год, в возрасте 4 лет 6 мес., диагностирован второй комбинированный рецидив ОПЛ (костный мозг + нейтролейкоз), начата противорецидивная специфическая терапия. 31.01.2020 (в возрасте 4 лет 8 мес.) проведена аллогенная ТТСК с TCRab/CD19-деплецией от альтернативного донора (мама). Для профилактики РТПХ использовали бортезомид (велкейд) и абатацепт (оренсию). Приживление лейкоцитарного ростка трансплантата констатировано на 13-е сут, тромбоцитарного – на 11-е сут. Статус молекулярной ремиссии от 06.03.2020: миелограмма – ремиссия; MRD (ИФТ) 0 %, MRD (ПЦР) 0 %; в ликворограмме бластных клеток не обнаружено; химеризм общий – не менее 99 % донорских клеток. Учитывая рефрактерный статус лейкоза перед ТТСК, принято решение о проведении посттранспланта-

ционной специфической терапии – выполнено 6 введений арсеникума триоксида, терапия приостановлена в связи с развитием CMV-виремии (25 000 коп/мл). Также оставлено интратекальное введение иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Начата терапия ганцикловиром, в дальнейшем в связи с нарастанием копийности CMV до 743 000 коп/мл ганцикловир заменен на фоскарнет. В динамике сохранялась CMV-виремия (до 3610–1510 коп/мл), в апреле 2020 г. фоскарнет отменен, инициирована терапия валганцикловиром 30 мг/кг/сут. Также в марте 2020 г. диагностирована острая РТПХ кожи II ст., проявляющаяся в виде фебрилитета, пятнисто-папулезной сыпи в области лица, живота, спины, конечностей (65 % поверхности тела). Инициирована терапия солу-медролом – 1 мг/кг, с полным ответом в виде нивелирования кожных проявлений. Далее на фоне снижения ГКС терапия эскалирована добавлением циклоспорина А 4 мг/кг р.о. В апреле 2020 г. ребенок перенес вирусный ринит, в мазке со слизистой носа по данным вирусологического исследования от 08.04.2020 г. обнаружен *Coronavirus* (не типа COVID-19), с иммуномодулирующей целью выполнено введение ВВИГ. Исследование мазка со слизистой носа от 08.04.2020: PCR *Coronavirus* – положит., PCR *Adenovirus* – отр., PCR *Rhinovirus* – отр., PCR RSV – отр., обнаружена *Bordetella bronchiseptica*. Вирусологическое исследование крови от 14.04.2020: PCR-CMV – 1510 копий/мл, PCR HHV VI типа – отр., PCR-EBV – отр., PCR *Adenovirus* – отр. Исследование мазка из зева на COVID-19 от 23.04.2020 – отр. 28.04.2020 прибыл в г. Пермь и, согласно постановлению губернатора Пермского края, находился на самоизоляции в течение 14 дней. Назофарингеальный мазок на COVID-19 от 07.05.2020 – отрицательный.

С мая 2020 г. родители ребенка отмечают появление пятнисто-папулезной сыпи и зуда кожи. В качестве иммуносупрессивной терапии мальчик получал преднизолон 5 мг/сут и циклоспорин А 75 мг/сут, а также сопроводительную терапию (ко-тримоксазол, флуконазол, викасол, омепразол, урсодезоксихолиевая кислота). Амбулаторно продолжен курс валганцикловира. С июня 2020 г. отмечается сухой, малопродуктивный кашель без симптомов дыхательной недостаточности и повышения температуры, амбулаторно проведен курс цефтриаксона (с умеренной положительной динамикой) и кларитромицина. 29.06.2020 взят назофарингеальный мазок на COVID-19, 06.07.2020 получен ответ – обнаружена РНК SARS-CoV-2, по поводу чего мальчик был госпитализирован в КДКБ в отделение для лечения COVID-19. При поступлении в отделение состояние средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу. Кожные покровы смуглые, на груди, животе, спине неяркие сливающиеся зудящие элементы пятнисто-папулезной сыпи. Зев умеренно гиперемирован, налетов нет. Носовое дыхание несколько затруднено, необильное слизистое отделяемое. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания, одышки нет. ЧД 24 в мин. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Аускультативно дыхание жесткое, несколько ослаблено в верхних отделах, выдох свободный, единичные влажные хрипы выслушиваются справа. Тоны сердца ясные ритмичные. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Стул не изменен.

Обследован: в ОАК лейкопения  $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (сохраняется с мая 2020 г.) с относительным нейтрофилезом: ю/2 п/17 с/65 л/8 м/6; тром-

боциты  $126 \cdot 10^9/\text{л}$ ; эритроциты  $3,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; ретикулоциты 1,2 %; гемоглобин 117 г/л.

В биохимическом анализе крови незначительное повышение АЛТ (73 Е/л), АСТ (53 Е/л) и ЛДГ (623), снижение ферритина – 11,7 нг/мл, СРБ = 6 мг/л, уровень прокальцитонина – 0,13 нг/мл при норме до 0,1.

В коагулограмме: показатели в пределах нормы: ПТВ 10,9 с, ПТИ 108 %, фибриноген 2,74 г/л, тромбиновое время 14,1 с, АПТВ 24,7 с, РФМК 4,5 мг/100 мл, D-димер < 250, КЩС венозной крови 7,424 при несколько сниженном парциальном давлении  $\text{CO}_2$  – 33,4 и повышенном  $\text{pO}_2$  – 68 мм рт. ст., лактат – 1,3.

Общий анализ мочи – без патологии.

КТГ ОГК от 08.07.2020: костно-травматических и деструктивных изменений видимых костных структур не выявлено. Легкие расправлены. Очаговые и инфильтративные тени не определяются. Бронхосудистый рисунок не усилен, структурный. Просвет трахеи не сужен. Бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы. Корни не расширены, структурны. Средостение структурно, не смещено, не расширено. Увеличенных лимфоузлов, калыцинатов не выявлено. Сердце обычно расположено, не расширено. Контур диафрагмы четкий, достаточно ровный. Жидкости в плевральной полости не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости обнаружено умеренное увеличение размеров печени и селезенки; при проведении ЭхоКГ – тахикардия, систолическая функция сохранена. На ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 12 уд/мин, увеличение амплитуды QRS в правых грудных отведениях.

В отделении получал иммуносупрессивную и сопроводительную терапию в прежнем режиме, ганцикловир (цимивен) в/в в дозе 500 мг 2 раза в день, а также симпто-

матическую терапию (ксилонитазолин в нос, амброксол внутрь, цетиризин внутрь). В связи с легким течением новой коронавирусной инфекции ребенок не получал препаратов интерферона и индукторов интерферона.

За время наблюдения клинически состояние с положительной динамикой – купирование кашля на 5-е сутки, кожного синдрома на 9-е сутки.

Мазок на COVID-19 взят на 10-е и 12-е сутки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружена.

ЦМВ-виремия сохраняется. Также обнаружены IgG к ЦМВ (IgM – отриц.).

Миелограмма (21.07.2020): пунктат умеренно-клеточный, бласты 0,4 % – в пределах нормы. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный росток расширен. Мегакариоцитарный росток умеренный.

Ликвор (21.07.2020): цитоз – 2,6 в мкл; белок – 0,3 г/л, бластов нет.

ОАК в динамике: сохраняется лейкопения до  $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$  (на фоне в/в введения ганцикловира), нейтропения  $0,98 \cdot 10^9/\text{л}$  (э/1 п/4 с/40), лимфоцитов 48 % ( $1,05 \cdot 10^9/\text{л}$ ), м/7, тромбоцитопения  $41 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 22 мм/ч.

20.07.2020 ребенок был переведен в отделение онкогематологии в связи с лейкопенией с целью обследования и коррекции противовирусной терапии.

### Выводы

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует достаточно легкое течение инфекции COVID-19 у ребенка, имеющего отягощенный преморбидный анамнез в виде тяжелого вторичного иммунодефицита, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

### Библиографический список

1. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия 2020; 3: 245–51.
2. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). Пермский медицинский журнал 2020; 37 (2): 5–14.
3. Намазова-Баранова Л.Т. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85–94.
4. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhengbai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clinical Infections Disease 2020; 71 (6): 1547–1551.
5. Qiu H., Wu J., Hong L., Haiyan Qiu, Junhua Wu, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infections Disease 2020; 20 (6): 689–696.
6. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA 2020; 323 (13): 1313–1314.
7. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. Pediatr Res 2020; 88 (3): 340–341.
8. Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur Respir J 2020; 55 (4): 2000749.

9. Merli M., Perricone G., Lauterio A., Prosperi M., Travi G., Roselli E., Petrò L., De Carlis L., Belli L., Puoti M. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation* 2020; 26 (11): 1543–1544.
10. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.В., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распутина Н.А., Рояк В.В., Сорокин Ю.Д., Трушченко Н.В., Халикова Е.Ю., Царева Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л., Зыкова А.С., Китбалян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29 (2): 21–29.
11. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Bebbrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72 (7): 1059–1063.
12. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034.
13. Memoli M.J., Athota R., Reed S., Czajkowsky L., Bristol T., Proudfoot K., Hagey R., Voell J., Fiorentino C., Ademposi A., Shobam S., Taubenberger J.K. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214–224.
14. D'Antiga L. Coronavirus pandemic and immunosuppressed patients. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Available at: <http://www.espgan.org>
15. Мезенцева А.В. Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (2): 45–50.
16. Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма в условиях новой коронавирусной инфекции. *Доктор РУ*. 2020; 19 (10): 42–47.
17. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2020; 97 (4): 339–345.
18. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rois C., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Johansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israil E., Levy B.D., Seibold M.A., Fahy J.V. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroides. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (1): 83–90.

## REFERENCES

1. Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics* 2020; 3: 245–51 (in Russian).



2. Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lower respiratory tract and lung damage in children and adults with COVID-19 coronavirus infection: similarities and differences (literature review). *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 37 (2): 5–14 (in Russian).
3. Namazova-Baranova L.T. Coronavirus infection (COVID-19) in children (status as of April 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17 (2): 85–94 (in Russian).
4. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infections Disease* 2020; 71 (6): 1547–1551.
5. Qiu H., Wu J., Hong L., Haiyan Qiu, Junhua Wu, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infections Disease* 2020; 20 (6): 689–696.
6. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323 (13): 1313–1314.
7. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res* 2020; 88 (3): 340–341.
8. Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020; 55 (4): 2000749.
9. Merli M., Perricone G., Lauterio A., Proserpi M., Travi G., Roselli E., Petrò L., De Carlis L., Belli L., Puoti M. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation* 2020; 26 (11): 1543–1544.
10. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brouko M.Yu., Umbetova K.V., Aliev V.A., Bulanov E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gaynitdinova V.V., Gneusheva T.Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzboeva Z.M., Nuralieva G.S., Nogtev P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Khalikova E.Yu., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Chichkova N.V., Akulkina L.A., Bulanov N.M., Ermolova L., Zykova A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Shchepalina A.A., Yakovleva A.A. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29 (2): 21–29 (in Russian).
11. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Behrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72 (7): 1059–1063.
12. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034.
13. Memoly M.J., Athota R., Reed S., Czajkowski L., Bristol T., Proudfoot K., Hagey R., Voell J., Fiorentino C., Ademposi A., Shoham S., Taubenberger J.K. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214–224.

14. D'Antigal L. Coronavirus pandemic and immunosuppressed patients. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Available at: <http://www.espgahan.org>

15. Mezentseva A.V. A clinical case of spontaneous remission of acute myeloblastic leukemia in a patient with reactivation of cytomegalovirus infection and subsequent repeated rejection of a hematopoietic graft caused by cytotoxic lymphocytes. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii* 2018; 5 (2): 45–50 (in Russian).

16. Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Bronchial asthma in the context of a new coronavirus infection. *Doktor Ru* 2020; 19 (10): 42–47 (in Russian).

17. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii*

*i immunobiologii* 2020; 97 (4): 339–345 (in Russian).

18. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rois C., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Johansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israil E., Levy B.D., Seibold M.A., Faby J.V. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroides. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (1): 83–90.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 18.11.2020

УДК 616.447-008.61-021.5-079.4

DOI: 10.17816/pmj381161-167

## ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

**С.Г. Шулькина, Д.О. Сирин, Е.Н. Смирнова, В.Г. Желобов,  
Н.Ю. Коломеец, Е.А. Лоран, А.Н. Перевошиков, В.С. Корягин**

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

## PROBLEMS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

**S.G. Shulkina, D.O. Sirin, E.N. Smirnova, V.G. Zhelobov,  
N.Yu. Kolomeets, E.A. Loran, A.N. Perevoschikov, V.S. Koryagin**

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Представлен разбор клинического случая пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне поликистоза почек и дефицита витамина D. Гиперпаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией паратиреоидного гормона в главных клетках околощитовидных желез. В зависимости от причины возникновения этого заболевания выделяют первичный, вторичный (ВГПТ) и третичный гиперпаратиреоз. Наиболее частыми причиной ВГПТ являются недостаточность витамина D и хроническая болезнь почек (ХБП). Витамин D переходит в активную форму

© Шулькина С.Г., Сирин Д.О., Смирнова Е.Н., Желобов В.Г., Коломеец Н.Ю., Лоран Е.А., Перевошиков А.Н., Корягин В.С., 2021

тел. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Шулькина С.Г. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии; Желобов В.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии; Коломеец Н.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Лоран Е.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии; Сирин Д.О. – студент; Перевошиков А.Н. – студент; Корягин В.С. – студент].

© Shulkina S.G., Sirin D. O., Smirnova E.N., Zhelobov V.G., Kolomeets N.Yu., Loran E.A., Perevoschikov A.N., Koryagin V.S., 2021

tel. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Shulkina S.G. (\*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Zhelobov V.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Polyclinic Therapy; Kolomeets N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propedeutics of Children's Diseases; Loran E.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Sirin D.O. – student; Perevoschikov A.N. – student; Koryagin V.S. – student].

путем гидроксирования в почечных канальцах. Аномалии развития, хронические заболевания почек приводят к атрофии клеток канальцевого эпителия, что вызывает нарушение метаболизма витамина D и развитию ВГПТ, что в свою очередь сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена и синдромом костно-мышечных нарушений. Данный клинический случай отражает сложность дифференциальной диагностики заболевания и тактики ведения пациентки.

**Ключевые слова.** Клинический случай, вторичный гиперпаратиреоз, витамин D, поликистоз почек.

Hyperparathyroidism is an endocrine disease characterized by excessive production of parathyroid hormone in the main cells of the parathyroid glands. Depending on the cause of this disease, there are primary, secondary (SHPT) and tertiary hyperparathyroidism. The most common causes of SHPT are vitamin D deficiency and chronic kidney disease (CKD). Vitamin D is converted to its active form by hydroxylation in the renal tubules. Developmental abnormalities and chronic kidney diseases lead to atrophy of the tubular epithelial cells that causes a violation of vitamin D metabolism and the development of SHPT, which in turn are accompanied by a violation of calcium-phosphorus metabolism and a syndrome of musculoskeletal disorders. This article presents an analysis of a clinical case of a patient diagnosed secondary hyperparathyroidism against the background of vitamin D deficiency combined with polycystic kidney disease. This clinical case reflects the complexity of the differential diagnosis of the disease and the tactics of patient's management.

**Keywords.** Clinical case, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, polycystic kidney disease.

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз – клинический синдром, возникающий либо вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ), либо вторично, на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена [1]. Наиболее частыми причинами вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) являются: хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Дефицит витамина D, по данным российских клинических рекомендаций, определяется как концентрация 25(OH) витамина D менее 20 нг/мл (5 нмоль/л), недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50–75 нмоль/л), адекватные уровни – 30–100 нг/мл (75–150 нмоль/л) [4]. Патогенез ВГПТ – сложный и многофакторный процесс. Синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D из основного циркулирующего метаболита 25-гидроксивитамина D 25(OH)D<sub>3</sub> катализи-

руется в почках 1 $\alpha$ -гидроксилазой (фермент цитохрома P450, который у человека кодируется геном CYP27B1). Образующаяся активная форма 1,25(OH)<sub>2</sub>D, называемая также D-гормоном, или кальцитриолом, способна модулировать множество биологических функций, связываясь с рецептором витамина D и образуя комплекс VDR. VDR, функционируя как облигатный гетеродимер, в комплексе с ретиноидным рецептором X (RXR) взаимодействует с консенсусной областью ДНК, известной как элемент ответа на витамин D (VDRE). Проявляя промоторную специфичность, комплекс VDR/RXR модулирует транскрипцию определенных генов и оказывает селективное действие на различные гены-мишени. Выработка почечной 1 $\alpha$ -гидроксилазы регулируется тремя гормонами: паратиреоидным, который стимулирует ее, фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и самим 1,25(OH)<sub>2</sub>D, которые обладают ингибирующим действием. Прогрессирующая потеря массы действующих нефронов вследствие ХБП приводит к снижению способности поч-

ки экскретировать фосфаты и, как следствие, к развитию гиперфосфатемии. В ответ на это происходит увеличение FGF23, синтезируемого остеоцитами и остеобластами, что в свою очередь снижает реабсорбцию фосфатов посредством воздействия на натрийзависимый фосфат ко-транспортёр NaPi2a b NaPi2c в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, ингибирует экспрессию 1 $\alpha$ -гидроксилазы и индуцирует экспрессию 24-гидроксилазы, ответственной за деградацию 1,25(OH)<sub>2</sub>D и превращение его в метаболит с меньшей биологической активностью [1, 3].

*Цель исследования* – разбор клинического случая пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D и поликистоза почек. Данный клинический случай отражает проблемы дифференциальной диагностики заболевания и тактики ведения пациентки.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Осенью 2018 г. больная С., 57 лет, была госпитализирована в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Клиническая медикосанитарная часть № 1». Она обратилась с жалобами на мышечную слабость, наиболее выраженную в проксимальных группах мышц, трудности при ходьбе, удержании равновесия в стационарной позе, склонность к падениям, болезненные спазмы в бедренных мышцах, общую слабость, сухость во рту. Из анамнеза известно, что с 2016 г. отмечала изолированную скованность в мышцах, «неловкость» в ногах, с весны 2017 г. скованность в мышцах усилилась, что привело к ограничению движения – поднималась со стула при помощи рук. При магнитно-резонансном исследовании шейного грудного и поясничного отдела позво-

ночника были выявлены дегенеративные изменения. Неоднократно получала курсы противовоспалительной терапии в неврологическом отделении с диагнозом дорсопатии поясничного отдела позвоночника без длительного эффекта. К лету 2018 г. пациентка не смогла передвигаться самостоятельно. Обследована в отделении ревматологии с подозрением на ревматическую полимиалгию, полимиозит, идиопатическую генерализованную торсионную дистонию. Диагноз полимиозита отвергнут по результату биопсии кожно-мышечного лоскута (04.08.2018). При очередной госпитализации обращало на себя внимание повышение уровня креатинина до 98,5 мкмоль/л (30–90 мкмоль/л) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по CKD EPI), глюкозы – 6,2–7,2 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 360 Е/л (37–150 Е/л), снижение общего кальция до 0,99–1,74 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л), в утренних порциях мочи и в пробе Зимницкого постоянно фиксировали низкую относительную плотность мочи 1010–1011 г/л (1015–1024 г/л). При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости выявлено: стеноз левой почечной артерии. Стриктура нижней трети левого мочеточника. Гидронефроз слева 3-й стадии. Киста паренхимы правой почки. Каликопиелозектазия справа. Консультирована психиатром: конверсионное расстройство (рекомендован прием amitriptyline). Проведен консилиум, в заключении которого поставлен диагноз: редкая форма полимиозита с направлением на консультацию в НИИ ревматологии. Рекомендовано лечение: прегабалин, amitriptyline, сульперид длительно.

В сентябре 2018 г. пациентка консультирована эндокринологом, уровень витами-

на D в крови составил менее 2 нг/мл, уровень паратгормона 228 пг/мл (9,5 до 75 пг/мл). С предварительным диагнозом гиперпаратиреоза пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение с вышеописанными жалобами. При осмотре обращает на себя внимание вынужденное положение пациентки – она находится в инвалидном кресле, не может самостоятельно передвигаться. Рост 164 см, вес 75 кг, индекс массы тела = 27,9 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы сухие, чистые, отёков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышцы при пальпации безболезненные, сила значительно снижена. Щитовидная железа не увеличена, узловых образований не пальпируются. Артериальное давление – 140/80 мм рт. ст., пульс ритмичный, симметричный – 75 в мин. Граница сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

При лабораторном обследовании также выявлено: повышение уровня ЩФ до 645 Е/л, снижение фосфора – 0,7 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), общий кальций – 2,0 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л), ионизированный кальций – 1,0–1,1 ммоль/л (1,15–1,32 ммоль/л), повышение глюкозы натощак – 7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 6,8 %, повышение уровня креатинина – 90 мкмоль/л (СКФ 58 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> по CKD EPI), паратгормона – до 278 пг/мл. В суточной моче выявлено снижение экскреции кальция – 2,2 мг/сут (2,5–7,5 мг/сут) и фосфора – 9,3 мг/сут (12,9–42,0 мг/сут), отношение «альбумин / креатинин» в суточной моче составило 32 мг/г. Проведена проба Реберга – Тареева: СКФ – 55 мл/мин, КР – 96 %. При инструментальном обследовании щитовидной и паращитовидных желез патологии не

выявлено. Пациентка консультирована урологом, поставлен диагноз: терминальный гидронефроз слева. Рекомендована нефрэктомия в плановом порядке.

На основании проведенного обследования пациентке был поставлен основной диагноз: вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный недостаточностью витамина D. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c 6,5 %. Осложнения: диффузный остеопороз; стриктура мочеточника слева; терминальный гидронефроз слева. ХБП С3А (СКФ 55 мл/мин), А2. Сопутствующие заболевания: тубулярный нефрит с нарушением обмена кальция и витамина D. Пациентке рекомендован прием: холекальциферол 5 тыс. МЕ в сутки, альфакальцидол 1 мг два раза в день, препараты кальция в суточной дозировке 2000 мг/сут. Определение уровня витамина D, паратгормона, ионизированного кальция, фосфора, гликемии и креатинина в динамике через 3 месяца.

Эффективность назначенной терапии была предопределена правильно поставленным диагнозом и высоким уровнем комплаентности пациентки. Через 3 месяца больная отмечает значительное повышение качества жизни, улучшение общего эмоционального фона. Появилась возможность самостоятельно подниматься по лестнице, удерживать равновесие в стационарной позе и при ходьбе, уменьшилась общая слабость, скованность и болезненность в мышцах, перестала беспокоить сухость во рту. При лабораторном исследовании наблюдалось снижение ЩФ до 400 Е/л, повышение уровня общего кальция до 2,3 ммоль/л, ионизированного кальция до 1,3 ммоль/л, витамина D до 15 нг/мл, снижение паратгормона до 200 пг/мл, гликемия натощак 5,8–6,0 ммоль/л, HbA1c – 6,1 %, креатинин

85 мкмоль/л (СКФ = 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Рекомендовано продолжить терапию в полном объёме.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз в классическом варианте заболевания характеризуется синдромом костно-мышечных нарушений, гиперкальциемией, также описаны формы с нормальным содержанием кальция, при этом ЩФ, как маркёр костной резорбции, остается на высоком уровне. Нормокальциемический гиперпаратиреоз, как правило, развивается вторично, как результат дефицита витамина D или прогрессирования ХБП [5, 9]. Сложности дифференциальной диагностики ВГПТ в данном клиническом случае были обусловлены игнорированием врачами сочетания синдрома костно-мышечных нарушений с гипокальциемией, гипофосфатемией в сочетании с увеличенным уровнем ЩФ на фоне выраженной патологии почки: терминальной стадии гидронефроза со снижением функции до стадии ХБП С3а. Гидронефротическая трансформация почек у взрослых встречается достаточно редко, в 1 % случаев в возрасте 20–40 лет, у женщин в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [7]. Известно, что снижение уровня 1,25(ОН)<sub>2</sub>D при ВГПТ почечного генеза обусловлено прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования кальцитриола) и дополнительной супрессией 1α-гидроксилазы ацидозом [3, 8]. Обращает на себя внимание, что клинически ВГПТ дебютирует уже на 3-й стадии ХБП [8]. В представленном клиническом случае мы наблюдаем терминальный гидронефроз левой почки (3б), в правой почке у пациентки также присутствует кистозная трансформация.

Необратимые изменения паренхимы почек в этой стадии заболевания привели к снижению ее функции СКФ (55–58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и, очевидно, к нарушению метаболизма витамина D. Дефицит витамина в плазме крови пациентки, таким образом, обусловлен сочетанием недостаточности поступления извне и нарушением его метаболизма в почке. Известно, что тяжелый дефицит витамина D сопровождается яркими проявлениями симптомов миопатии [4], снижением уровня кальция и фосфора в крови и суточной моче [3, 8]. Данные клинко-лабораторные изменения, преобладающие у пациентки, не были адекватно и своевременно оценены, что привело к неверному алгоритму врачебного поиска. Дифференциальный диагноз ВГПТ со снижением экскреции кальция в моче необходимо проводить с семейной формой канальцевой нефропатии, характеризующейся генетически детерминированным нарушением функционирования кальцийчувствительного рецептора. Обращаем внимание специалистов, что при данной патологии уровень кальция в крови всегда остается повышенным, и клинически данная патология себя не проявляет [8, 9]. Отсутствие изменений парацитовидных желез на фоне повышенным уровнем паратормона и сниженного уровня витамина D в плазме крови подтверждает диагноз ВГПТ. Положительная динамика на комбинированной терапии витамина D с активной формой витамина D также свидетельствуют в пользу ВГПТ.

### Выводы

1. На примере данного клинического случая представлены сложности в диагностике гипокальциемического варианта гиперпара-

тиреоза, возникшего на фоне аномалии развития почек в сочетании с ХБП и алиментарной недостаточностью витамина D.

2. Представленный пример демонстрирует недостаточное внимание врачей к клинико-лабораторным особенностям течения тяжелого дефицита витамина D.

3. Учитывая возникающие сложности в ранней диагностике гиперпаратиреоза, его гипо- и нормокальциемических вариантов, следует особое внимание уделять рутинному определению уровня витамина D.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bilezikian J.P, Cusano N.E, Khan A.A. et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033.

2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза. *Ожирение и метаболизм* 2017; 14 (3): 48–53.

3. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391 (10116): 168–178.

4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62 (4): 60–84.

5. Лаевская М.Ю. Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. *Клинический случай. Российский медицинский журнал* 2019; 1: 44–48

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С.,

Пигарова Е.А., Еремкина А.К., Егшатын Л.В., Мамедова Е.О., Крутинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии* 2016; 62(6): 40–77.

7. Гидронефроз у взрослых: клинические рекомендации. М. 2016.

8. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. *Остеопороз и остеопатии* 2017; 20 (2): 63–68.

9. Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Тутова Ю.А., Ефименко Т.И. дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза. *Клиницист* 2015; 9 (4): 47–52.

### REFERENCES

1. Bilezikian J.P, Cusano N.E, Khan A.A, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033.

2. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Kovaleva E.V. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Ozhirenie i metabolismism* 2017; 14 (3): 48–53 (in Russian).

3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391 (10116): 168–178.

4. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy jendokrinologii* 2016; 62 (4): 60–84 (in Russian).

5. Laevskaya M.Yu. Correction of vitamin D level in patients with end-stage chronic kidney



disease who are on dialysis. Clinical case. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2019; 1: 44–48 (in Russian)

6. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Y., Kusnezov N.S., Pigarova E.A., Eremkina A.K., Egshatyan L.V., Mamedova E.O., Krupinova J.A. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy jendokrinologii* 2016; 62 (6): 40–77 (in Russian).

7. Hydronephrosis in adults: clinical recommendations. Moscow 2016 (in Russian)

8. Egshatyan L.V., Mokrisheva N.G., Rozhinskaya L.Y. Secondary and tertiary hy-

perparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporoz i osteopatii* 2017; 20 (2): 63–68 (in Russian).

9. Kravchun N.A., Chernyavskaya I.V., Titova Yu.A., Efimenko T.I. Differential diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism. *Klinicist* 2015; 9 (4): 47–52 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Материал поступил в редакцию 28.11.2020

**Научно-практическое издание**

# **ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**2021. Т. XXXVIII. № 1**

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

---

Выход в свет 28.02.2021. Формат 84×108/16.  
Усл. печ. л. 17,5. Тираж 499 экз. Заказ № 22/2021.  
Свободная цена.

---

Отпечатано в типографии издательства  
Пермского национального исследовательского  
политехнического университета.  
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.  
Тел. (342) 219-80-33.