



www.amursma.ru
ISSN2311-5068

№2 (33)
2022

научно-практическое издание

АМУРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Амурский медицинский журнал

Amur Medical Journal

Главный редактор

Заболотских Т.В., д-р мед. наук, профессор

Заместитель главного редактора

Саяпина И.Ю., д-р биол. наук, доцент

Ответственный секретарь

Войцеховский В.В., д-р мед. наук, профессор

Редакционная коллегия

Блоцкий А.А., д-р мед. наук, профессор, Бородин Е.А., д-р мед. наук, профессор,

Борозда И.В., д-р мед. наук, профессор,

Баталова Т.А., д-р биол. наук, доцент, Володченко Н.П., д-р мед. наук, доцент,

Выдров А.С., д-р мед. наук, доцент; Гордиенко В.П., д-р мед. наук, профессор,

Григорьев Н.Р., д-р мед. наук, профессор, Жуковец И.В., д-р мед. наук, доцент,

Лысяк Д.С., д-р мед. наук, доцент, Меньшикова И.Г., д-р мед. наук, профессор,

Макаров И.Ю., д-р мед. наук, профессор, Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент;

Нарышкина С.В., д-р мед. наук, профессор,

Павленко В.И., д-р мед. наук, доцент, Романцова Е.Б., д-р мед. наук, профессор,

Симонова Н.В., д-р биол. наук, профессор, Штилерман А.Л., д-р мед. наук, профессор,

Яновой В.В., д-р мед. наук, профессор.

Редакционный совет

Колосов В.П., научный руководитель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Благовещенск)

Жмеренецкий К.В., ректор ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корр. РАН, д-р мед. наук, доцент (Хабаровск)

Гуо Хун Вэй, профессор, ректор Хэйлунцзянского медицинского университета традиционной китайской медицины (КНР, Харбин)

Сазонова Е.Н., проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», д-р мед. наук, профессор (Хабаровск)

Перельман Ю.М., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Благовещенск)

Амурский медицинский журнал

Amur Medical Journal

Научно-практическое издание

№2 (33) декабрь 2022

Издается с 2013 года

ISSN2311-5068

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

Акушерство и гинекология

Офтальмология

Профилактическая медицина

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 6 Вахненко Ю.В., Филатов В.В., Гордиенко Е.Н., Филиппов А.С. ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН – ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ РЕШЕНИЯ

- 17 Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внутренние болезни

- 25 Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

- 29 Приходько О.Б., Лучникова Т.А., Романцова Е.Б. ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 32 Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В. ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Онкология

- 39 Гордиенко В.П. РАК ТРАХЕИ, БРОНХОВ И ЛЁГКОГО В ОТДЕЛЬНОМ РЕГИОНЕ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Акушерство и гинекология

- 48 Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМЕНОРРЕЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Офтальмология

- 53 Петренко М.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ КАТАРАКТОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Профилактическая медицина

- 57 Курганова О.П., Шептунов М.С., Юргина О.М., Новикова И.И., Заболотских Т.В., Коршунова Н.В. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ В СРАВНЕНИИ С СУБЪЕКТАМИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

CONTENT

LITERATURE REVIEW

BICUSPID AORTIC VALVE - PROBLEMS AND SOLUTIONS. Vakhnenko Y.V., Filatov V.V., Gordienko E.N., Philippov A.S.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE. Molchanova E.E., Reshetnikova L.K.

ORIGINAL RESEARCH

Internal illnesses

ASSESSMENT OF THE RISK OF ADVERSE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V.

DEPENDENCE OF THE CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN PREGNANT WOMEN ON THE DURATION OF THE DISEASE. Prikhodko O.B., Luchnikova T.A., Romantsova E.B.

FEATURES OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS AND RENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART. Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V.

Oncology

CANCER OF THE TRACHEA, BRONCHI AND LUNG IN A SEPARATE REGION OF THE FAR EAST. Gordienko V.P.

Obstetrics and gynecology

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH PRIMARY OLIGOMENORRHEA IN THE ANAMNESIS. Stokoz K.Yu., Lysyak D.S.

Ophthalmology

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN CATARACT PATIENTS WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES. Petrenko M.A., Shtarberg M.A., Borodin E.A.

Preventive medicine

REGIONAL PECULIARITIES OF NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN OF THE AMUR REGION IN COMPARISON WITH THE SUBJECTS OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT. Kurganova O.P., Sheptunov M.S., Yurgina O.M., Novikova I.I., Zabolotskikh T.V., Korshunova N.V.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- 64 Блоцкий А.А., Цепляев М.Ю., Антипенко В.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА
С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ФРОНТИТОМ НА
ФОНЕ МНОГОКАМЕРНОЙ ГИПЕРГЕНЕЗИИ
ЛОБНОЙ ПАЗУХИ
- 68 Войцеховский В.В., Кривуца В.А., Артымук О.В.
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ
С СИСТЕМНЫМ МАСТОЦИТОЗОМ
- 72 Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С., Зотова А.В.
КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПО
ДАНЫМ ГБУЗ АО «АМУРСКИЙ КОЖНО-
ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»
- 77 Уразова Г.Е., Поляков Д.С. ВРОЖДЕННАЯ
ГИПОПЛАЗИЯ АОРТЫ (КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ).
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

PRACTICE OBSERVATION

- POSTTRAUMATIC FRONTITIS ON THE BACK-
GROUND OF MULTICAMBER HYPERGENE-
SIA OF THE FRONTAL SINUS. Blotsky A.A.,
Tseplyaev M.Yu., Antipenko V.V.
- CLINICAL OBSERVATION OF THE PATIENT WITH
SYSTEMIC MASTOCYTOSIS. Voytsekhovskiy V.V.,
Krivutca V.A., Artymuk O.V.
- SKIN MANIFESTATIONS OF THE NEW CORONA-
VIRUS INFECTION ACCORDING TO THE DATA OF
THE GBUZ JSC "AMUR SKIN AND VENEROLOGICAL
DISPENSARY". Melnichenko N.E., Korneeva
L.S., Zotova A.V.
- CONGENITAL AORTIC HYPOPLASIA (AORTIC
COARCTATION) - CLINICAL OBSERVATIONS. Ura-
zova G.E., Polyakov D.S.

Поздравляем!



Владимир Прокофьевич Мишук родился 11 июня 1952 года в Шимановске в семье потомственного врача. В 1969 году окончил среднюю школу №4 в Благовещенске. Поступил в Благовещенский государственный медицинский институт, в 1976 году окончил обучение.

С 1976 года Владимир Прокофьевич работал в Шимановской районной больнице, один год – врачом-интерном, затем – заведующим терапевтическим отделением. В 1980 году переехал в Благовещенск, прошел специализацию по профпатологии и работал врачом-профпатологом в Амурской областной клинической больнице.

С 1983 по 1985 год обучался в клинической ординатуре БГМИ на кафедре госпитальной терапии. После окончания ординатуры был принят ассистентом на эту кафедру. В 1988 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин при хроническом бронхите» (Владивостокский государственный медицинский институт). В 2001 году защитил докторскую диссертацию на тему «Хронобиологические аспекты дисгормональных

нарушений у больных с бронхиальной астмой и методы их коррекции» (Амурская государственная медицинская академия Минздрава России). Научным руководителем и консультантом обеих диссертаций был заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАЕН, профессор Ю.С. Ландышев.

В 2001 году Владимир Прокофьевич был избран на должность заведующего кафедрой туберкулеза. С 2015 года работает профессором кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, возглавляет цикл туберкулеза.

Владимир Прокофьевич автор 110 научных работ, из них две – монографии, три – патенты на изобретения. Награжден знаком «Отличник здравоохранения».

Коллектив Амурской государственной медицинской академии, коллеги, ученики Владимира Прокофьевича поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших творческих успехов.

**ДВУСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН –
ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

Интерес к изучению врожденного порока сердца (ВПС) «Двустворчатый аортальный клапан» (ДАК) определяется вальвулоаортопатией, сопровождающей данную патологию в вариантах стеноза или недостаточности аортального клапана (АК), расширения аортальных синусов, восходящей аорты или ее дуги, аневризмы, расслоения и разрыва аорты и составляет 0,5%-2% всех ВПС [1].

Фенотипы и генетическая составляющая ДАК. В настоящее время наиболее употребляема классификация ДАК Sievers и Schmidtke, которые выделили типы порока: тип 0 (чистый ДАК), характеризующийся отсутствием гребня и двумя подтипами (передне-заднее или латеральное положение створок); тип 1, имеющий один гребень и три варианта - L-R (слияние левой и правой коронарной створок) – 88%, R-N (слияние правой и некоронарной створок) – 15% и N-L (слияние некоронарной и левой коронарной створок) – 3% [2, 3]. Существует гипотеза, согласно которой механизмы формирования перечисленных вариантов различны, и в настоящее время окончательно не доказано, являются они разновидностями одного порока или отдельными ВПС.

Известно, что фенотипы ДАК у животных имеют разный субстрат и формируются на различных этапах эмбриогенеза. Вариант R-N связывают с дефектом формирования cardiac outflow tract (ОТ), вероятно, вызванным усугублением эпителиально-мезенхимального перехода под влиянием оксида азота. R-L-ДАК является результатом аномальной эмбриональной септации ОТ, предположительно вызванной изменениями функции клеток neural crest (NC). Считают, что эти положения справедливы и для человека [4].

В большинстве случаев порок возникает спорадически, но в 9-11,8% случаев он имеет место не только у самого больного, но и у его родственников первой степени родства [5, 6], а в совокупности с вальвулоаортопатией – в 20-30% случаев. Поэтому при первичном выявлении ДАК целесообразно обследовать и членов семьи пациента, так как ранняя диагностика порока способствует лучшим долгосрочным прогнозам [7, 8].

ДАК нередко сочетается с другими ВПС (дефектом межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытым артериальным протоком, коарктацией аорты), с синдромами Марфана, Loeys-Dietz, Вильямса, Шерешевского-Тернера, что, наряду с частыми семейными случаями порока, служит поводом для обсуждения его генетической составляющей с аутосомно-доминантным типом наследования и пониженной пенетрантностью. Одним из наиболее изученных генов, мутации которого способствуют формированию ДАК, является ген NOTCH1 [9], сочетающийся с различными лигандами. Дельта-подобный 4-лиганд (DII4) NOTCH1 необходим для формирования перехода эпителия в мезенхиму, а эндокардиальный Jag1-NOTCH1-сигнал участвует в регуляции пролиферации мезенхимы в пост-эпителиально-мезенхимальном переходе. Кроме

Резюме. Интерес к изучению врожденного порока сердца «Двустворчатый аортальный клапан» определяется высокой частотой вальвулоаортопатии, сопровождающей данную патологию в вариантах стеноза или недостаточности аортального клапана, расширения аортальных синусов, восходящей аорты или ее дуги, аневризмы, расслоения и разрыва аорты. В обзоре обобщены имеющиеся данные отечественных и зарубежных исследователей о проблеме аортопатии у больных с двустворчатым аортальным клапаном. В обзоре использованы данные исследований, опубликованных на протяжении последних 10 лет в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. Авторы попытались сформировать обобщенное современное представление о том, 1) почему расслоения и разрывы аорты у больных с двустворчатым аортальным клапаном наблюдаются достаточно редко, 2) в связи с чем эти процессы могут иметь место у пациентов с незначительно расширенной аортой и отсутствовать при существенном увеличении ее диаметра. Для этого обобщили классификации, факторы риска, патогенез (в том числе, его генетическую составляющую) вальвулоаортопатии, провели параллели между вариантами разных фенотипов данного врожденного порока сердца с преобладающими изменениями аорты и дисфункциями аортального клапана, проанализировали сведения о предикторах их прогрессирования, подходы к лечению больных в зависимости от размеров аорты и скорости ее роста. В статье обозначены дальнейшие перспективные, с точки зрения авторитетных специалистов, аспекты изучения данной проблемы. Больные с двустворчатым аортальным клапаном, в отличие от лиц с трикуспидальным аортальным клапаном, имеют достоверно более высокий риск развития вальвулоаортопатии вплоть до расслаивания и разрыва аневризмы аорты. Определение правильного алгоритма ведения и лечения этой категории пациентов всегда является непростой задачей для кардиологов и кардиохирургов, от правильного решения которой зависят качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: двустворчатый аортальный клапан, фенотипы, вальвулоаортопатия, эндотелиальная дисфункция, экстрацеллюлярный матрикс, предикторы острых аортальных событий, сроки и методы хирургической коррекции

Для цитирования. Вахненко Ю.В., Филатов В.В., Гордиенко Е.Н., Филиппов А.С. Двустворчатый аортальный клапан – проблемы и возможности их решения. *Амурский медицинский журнал.* 2022. №2. С. 6-16.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_6

того, выявлена связь мутаций NOTCH1 с быстрым развитием кальциноза аортального клапана [10].

Изучается вклад в формирование ДАК и генов семейства GATA. Так, делеция GATA5 обуславливает R-N-фенотип данного порока [11]. С высокой частотой при ДАК обнаруживают варианты rs6601627 и rs3729856 GATA4, от которых зависит дифференцировка тканей сердца и сосудов [12]. Высокопенетрантный R-L-фенотип ДАК, самый распространенный у человека, имеет место у мышей, гетерозиготных по GATA6, изменяя состав внеклеточного матрикса через дисрегуляцию важных сигнальных молекул, включая матриксную металлопротеиназу 9 [13]. Показано участие в формировании ДАК и аортопатии генов WNT/ β -катенина (MYLK, ZEB1), мутировавших генов ACTA2, FBN1 и TGFB2. В морфогенезе ДАК с фенотипом корня не исключается роль одного из локусов стеноза аортального клапана, расположенного на хромосоме 1p21 вблизи PALMD (rs7543130), а в формировании ДАК и ишемической болезни сердца – локуса rs1830321, расположенного на хромосоме 2q22 в TEX41 [14].

Вальвулоаортопатия у больных с ДАК. Фенотипы дилатации аорты. По данным Национального регистра генетически обусловленных аневризм грудной аорты и сердечно-сосудистых заболеваний (GenTAC) функция ДАК нормальна у 14%, аортальная регургитация (АР) преобладает у 41%, а аортальный стеноз (АС) – у 22% пациентов с этим пороком. АР чаще выявляется у мужчин, а АС – у женщин. У первых превалирует R-L-вариант ДАК (81,5%), который ассоциируется с большим диаметром синуса Вальсальвы ($3,7 \pm 0,7$ против $3,3 \pm 0,6$ см) в отличие от право-некоронарного слияния, превалирующего у женщин (31%), АР

средней тяжести ассоциируется с диффузным увеличением аорты, а аналогичный по тяжести аортальный стеноз – с увеличением ее восходящей части [15]. Другие исследователи считают, что дисфункция клапана преимущественно проявляется АС, а не АР (38,7% против 33,1%). При этом дисфункция ДАК с гребнем наблюдается чаще, чем без такового (аортальная регургитация 33,1% против 24,1%, аортальный стеноз 38,7% против 21,5% соответственно). Кроме того, больные с гребнем чаще подвергаются оперативному вмешательству, и смертность среди них также достоверно выше [16].

Общая частота расслоения или разрыва аорты, в отличие от скорости ее дилатации, при ДАК в течение 5-летнего наблюдения относительно невелика: 0,4%, 1,1% и 2,9% при исходном диаметре аорты 45, 50 и 55 мм соответственно. Более частыми осложнениями порока, помимо дисфункции клапана, являются инфекционный эндокардит (2-5% случаев), дилатация аорты (20-40%) и сердечная недостаточность [17, 18]. Инфекционный эндокардит диагностируется преимущественно у мужчин и характеризуется абсцессами створок и миокарда, которые нередко требуют неотложного оперативного вмешательства, острой сердечной недостаточностью и более высокой смертностью. Однако, при регулярном наблюдении, выполнении общепринятых алгоритмов обследования и правильном подходе к лечению выживаемость больных с ДАК аналогична таковой в общей популяции [19].

Аневризма восходящей аорты формируется и у лиц с трехстворчатым аортальным клапаном, однако, при ДАК (1 группа) она выявляется в 73% случаев против 36% при ТАК (2 группа) [20].

BICUSPID AORTIC VALVE - PROBLEMS AND SOLUTIONS

Vakhnenko Y.V., Filatov V.V., Gordienko E.N., Philippov A.S.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract. The interest in the study of congenital heart disease “Bicuspid Aortic Valve” is determined by the high frequency of valvulo-aortopathy accompanying this pathology in variants of stenosis or insufficiency of the aortic valve, aortic sinus dilation, ascending aorta or its arch, aneurysm, aortic dissection and rupture. Generalization of the available data of native and foreign researchers on the problem of aortopathy in patients with bicuspid aortic valve is given. Materials and methods. The data of the studies, published for the last 10 years in PubMed, Google Scholar, eLIBRARY are used in the review. The authors attempted to form a generalized current understanding of 1) why aortic dissections and ruptures in patients with bicuspid aortic valve are quite rare, and 2) why these processes can occur in patients with slightly dilated aorta and be absent when its diameter is significantly enlarged. For this purpose, they discussed classifications, risk factors, pathogenesis (including its genetic component) of valvulo-aortopathy, paralleled the variants of different phenotypes of this congenital heart disease with prevailing aortic changes and aortic valve dysfunction, analyzed data on their progression precursors, approaches to treatment of patients depending on aortic size and growth rate. The article indicates further perspective, from the point of view of authoritative specialists, aspects of investigation of this problem. Patients with bicuspid aortic valve, in contrast to those with tricuspid aortic valve, have a significantly higher risk of valvulo-aortopathy up to aortic dissection and rupture. Despite the voluminous information on this problem, accumulated over decades, many of its aspects, listed above, are still under discussion. Determining the correct algorithm of management and treatment of this category of patients is always a challenging task for cardiologists and cardio-surgeons, the correct solving of which determines the quality and longevity of the patients.

Key words: bicuspid aortic valve, phenotypes, valvulo-aortopathy, endothelial dysfunction, extracellular matrix, predictors of acute aortic events, timing and methods of surgical correction

For citation. Vakhnenko Y.V., Filatov V.V., Gordienko E.N., A.S. Philippov. Bicuspid aortic valve - problems and solutions. *Amur Medical Journal*. 2022. no 2. pp. 6- 16. (In Russ).

DOI:10.22448/23115068_2022_2_6

Среди представителей группы с ДАК меньше гипертоников (68% против 87%), но максимальный диаметр восходящей аорты у гипертоников с ДАК достоверно больше, чем у лиц с повышенным АД при ТАК (66 ± 15 мм против 56 ± 11 мм). У пациентов 1 группы регистрируются повышенная скорость аортальной струи (28% против 10%), выраженный аортальный стеноз (19% против 0%), а также самостоятельная дегенерация средней оболочки аорты против 41% представителей второй группы, у которых чаще диагностировали атеросклероз (56% против 26%) [21].

Самая простая классификация делит дилатации восходящей аорты на два класса: расширение корня и расширение трубчатой части. Della Corte A. и соавторы классифицировали размеры аорты на 3 фенотипа: 1) фенотип без расширения (29,3%), 2) фенотип восходящей аорты – расширенная восходящая аорта с нормальным или менее расширенным корнем (57,1%) и 3) фенотип корня – расширенный корень с нормальной или менее расширенной восходящей аортой (13,5%). 69% больных имеют R-L-вариант клапана, а 31% – R-N-вариант. Последний коррелирует со стенозом аортального клапана, женским полом и меньшими размерами корня аорты и никогда не сочетается с фенотипом корня в отличие от варианта R-L, который ассоциируется с фенотипом корня, мужским полом и более молодым возрастом больных [22].

Скорость роста для всех аневризм грудной аорты, независимо от этиологии, составляет от 0,2 до 4,2 мм/год, а для восходящей аорты у пациентов с ДАК – от 0,9 до 1,9 мм/год, и положительно коррелирует с диаметром сосуда в исходном состоянии. Основными предикторами быстрого прогрессирования аневризмы является AP любой степени, сочетание ДАК с синдромом Марфана, хроническая обструктивная болезнь легких, а одним из факторов риска – курение. Предшествующие формированию аневризмы хирургические вмешательства на аорте и последующее использование антикоагулянтов, напротив, замедляют ее рост [23, 24]. Наиболее существенное увеличение синуса Вальсальвы и восходящего отдела аорты у пациентов с этим ВПС наблюдается при АС, который на протяжении 10 лет наблюдения является причиной хирургического вмешательства у 12,2% больных. По поводу аортальной недостаточности в этом временном интервале оперируют 6,6%, а в связи с аневризмой аорты – 25,4% пациентов с этим ВПС [25].

К особым группам больных с ДАК и дилатацией аорты относятся беременные женщины, которым при диаметре аорты > 45 мм рекомендуют воздерживаться от беременности; спортсмены с бicuspidальным пороком или без него с расширенным корнем аорты или восходящей аортой ≥ 45 мм, которым рекомендуют заниматься только соревновательными видами спорта низкой интенсивности; родственники пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном первой степени родства, которые должны быть обследованы на наличие бicuspidального аортального клапана и бессимптомные аортопатии [26].

По данным Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, средний возраст больных с

ДАК, нуждающихся в протезировании АК, на протяжении 5-летнего наблюдения равен $49,6 \pm 0,9$ лет. Удельный вес пациентов с «чистым» или доминирующим аортальным стенозом составляет 53,6%, с аортальной недостаточностью – 41%. Расширение восходящей аорты, превышающее 4,5-5 см, выявляется у 39,6%. Только у 5,3% ДАК функционирует нормально. Среди дополнительных факторов отрицательной динамики бicuspidального аортального порока, у 62,3% названа инволюция створок (склероз и кальцификация), у 15,9% – присоединение ревматической инфекции и у 21,7% – перенесенный инфекционный эндокардит [27].

Теории формирования ДАК-ассоциированной аортопатии. На сегодняшний день нет однозначного и общепринятого представления о том, почему расслоение аорты происходит только у редких пациентов с ДАК, и почему острые аортальные события могут происходить при незначительном расширении аорты и отсутствовать в случаях, когда ее диаметр, превышает пределы опасной зоны. Пониманию этих моментов способствует знание механизмов аортопатии при данном ВПС, относительно которых тоже существует ряд теорий.

Первая, гемодинамическая, предполагает, что из-за различного размера створок формируется асимметричный и турбулентный кровоток, оказывающий различное по силе воздействие на разные участки восходящей аорты. Это приводит к неравномерному напряжению стенок сосуда и образованию аневризм [28]. Entezari P. и соавторы показали, что характер аортопатии коррелирует с особенностями гемодинамики при разной морфологии ДАК и наличием его дисфункции. Так, слияние R-N связано с аневризмами дуги аорты, а слияние R-L – с дилатацией ее корня [29]. Однако, в 11% случаев расширение аорты при ДАК определяется и в отсутствие стеноза или регургитации. Поэтому в настоящее время АС и AP при ДАК, с одной стороны, и расширение аорты, с другой, принято считать различными фенотипами этого ВПС [30].

Вторая теория формирования дилатации аорты связана с нарушением состава белков экстрацеллюлярного матрикса, который обеспечивает эластичность и прочность аортальной стенки, в том числе, за счет регуляции активности матриксных металлопротеиназ ММП. Сообщается об изменении активности этих ферментов при дефиците фибриллина-1 или нарушении его структуры, которые имеют место и у больных с синдромом Марфана, и у пациентов с ДАК, причем, у последних уже со 2-ой недели жизни [31]. Интересно, что при ДАК в отсутствие аневризмы, как правило, нет выраженных макро- и микроскопических изменений аорты, а при наличии аневризмы восходящей аорты имеется выраженное морфологическое разнообразие ее различных участков: утолщение интимы и адвентиции, фрагментация эластических волокон, снижение экспрессии коллагена I и III типов, апоптоз гладкомышечных клеток, экспрессия разных типов матриксных и их тканевых ингибиторов [32]. Сегодня ММП считают одними из основных циркулирующих биомаркеров дилатации аорты.

С помощью визуализации коллагена и эластина в свежeweыделенной нативной ткани

аорты доказаны достоверные отличия структуры медиального матрикса аорты при ДАК и ТАК, и сходство этих процессов при ДАК и синдроме Марфана. Оказалось, что данные белки у пациентов с ТАК-ассоциированной аневризмой имеют беспорядочную, разнонаправленную организацию, а у больных с ДАК располагаются параллельно, что придает стенке аорты большую жесткость. Это свидетельствует о различиях в механизмах ремоделирования сосуда в этих группах пациентов, которое, в свою очередь, предшествует дилатации аорты, и, возможно, является ранней адаптивной реакцией к нарушениям гемодинамики при ДАК [33]. Нет сомнений, что при прогрессирующей дилатации и увеличении давления на сосуд аорта не способна постоянно компенсировать продолжающуюся дегенерацию: с увеличением диаметра аорты при ДАК-ассоциированной аневризме коллагеновые волокна становятся менее упорядоченными, что может свидетельствовать о локальных изменениях напряжения стенок аорты [34].

Кроме этого, у пациентов с ДАК выявлена эндотелиальная дисфункция сложного генеза, которую напрямую связывают с худшим прогнозом течения этого ВПС, особенно при АР и АС. При ДАК-аортопатии подтверждено нарушение структуры и функций производных мезенхимы в результате изменений механизмов эмбриональной индукции. Следствием этого являются трансформация эндотелия аорты, приобретающего свойства мезенхимы, формирование обширной популяции менее дифференцированных гладкомышечных клеток с худшей сократительной активностью в ее субинтимальной части, искажение мезенхимальных границ в стенке аорты. Эти нарушения являются составляющими эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и в совокупности с нефизиологическим кровотоком через ДАК приводят к изменениям аортальной стенки [35]. ЭМП играет положительную роль в физиологическом состоянии организма в процессе эмбриогенеза и регенерации, но в патологических условиях (в том числе, при формировании аневризм и их диссекциях), эпителиальные клетки теряют способность к адгезии, полярность и межклеточные соединения, перестраивают цитоскелет и становятся более инвазивными и подвижными, приобретая «мезенхимальные» черты и свойства. Эти изменения индуцируются окислительным стрессом, воспалением, нарушениями гемодинамики, а также генами NOTCH, TGFB, WNT, FGF, EGF. Ключевыми факторами процесса считаются ZEB1/ZEB2, SNAI1/SNAI2 и TWIST [36].

В генезе аортопатии немаловажную роль играет тот факт, что внутренние медиальные клетки передней области восходящей аорты являются производными нервного гребня (CNC), а клетки наружного медиального слоя – производными вторичного сердечного поля (SHF), и располагаются они отдельно друг от друга. В задней части восходящей аорты клетки-производные CNC перекрываются клетками-производными SHF. Именно эти слои подвержены диссекции у многих животных моделей. Например, при инфузии ангиотензина II наблюдается утолщение меди и кровоизлияния в ее наружные слои у мышей. Полагают, что

эта закономерность характерна и для аорты человека [37]. Данное положение подтверждают Harmon A.W. и соавторы, называющие область на границе между гладкомышечными клетками, образованными из разных источников, особенно восприимчивой к острому расслоению аорты [38].

При длительном наблюдении оказалось, что при синдроме Марфана максимальная скорость роста диаметра аорты регистрируется на уровне синусов Вальсальвы (в среднем 0,49 мм/год), при ДАК – на уровне восходящей аорты (0,42 мм/год), а при дегенеративной аортопатии этот показатель на разных уровнях аорты в среднем не превышает 0,2 мм/год. У больных с ДАК расширение аорты не коррелирует с типом порока и исходным размером сосуда, но у молодых пациентов происходит быстрее, чем у пожилых [39]. Описаны и более высокие ежегодные темпы роста восходящей аорты при ДАК (0,47 мм/год, а у 15,1% больных – до 1 мм/год). Серьезным предиктором этих процессов является семейный анамнез порока [40].

Хирургические аспекты ДАК-ассоциированной аортопатии. 22% больных с ДАК-ассоциированной вальвулоаортопатией, в течение 30 дней после первичного обследования подвергаются хирургическому вмешательству разного объема. У 27% оно является отсроченным. Послеоперационная выживаемость у пациентов с ДАК (1 группа) достоверно выше, чем в группе неоперированных лиц (2 группа), и близка показателям в сопоставимой по полу и возрасту популяции без ДАК (3 группа) (1-, 3-, 5- и 7-летняя выживаемость в 1 группе - 99%, 98%, 96% и 95%, во 2 группе - 96%, 93%, 89% и 88%), в 3 группе - 99%, 97%, 95% и 93% [41]. У лиц с ДАК, перенесших восходящую аортопластику или изолированное замещение восходящей аорты трансплантатом, высокая одно-, пяти- и 10-летняя свобода от повторных операций (97,6%, 94,9% и 85,5% соответственно) [42].

Количество операций на аорте при ДАК продолжает возрастать, но вопрос о сроках и методах их проведения остается дискуссионным. Главными критериями отбора больных считают максимальный диаметр аорты и скорость его прироста. Однако, пороговое значение первого показателя неоднократно менялось от консервативного уровня (5,5 см) в 1998 году к агрессивному (4,0-4,5 см) в 2010, и, вновь, к консервативному (5,5 см) в 2014 году. Скорость же роста аорты, являющаяся показателем к операции, долгое время оставалась без динамики (> 0,5 см/год вне зависимости от этиологии дилатации). Только недавно этот показатель был изменен до > 2 мм/год [43].

Между тем полагают, что для прогнозирования осложнений аневризмы более актуален относительный, а не абсолютный размер аорты. Разработаны биометрические индексы стратификации риска острых состояний при аневризмах по размерам и массе тела. Один из них предложен Davies R.R. и соавторами, и представляет собой отношение максимального диаметра аорты к площади поверхности тела. Его увеличение является значимым предиктором разрыва аорты, а пациенты с учетом этого индекса подразделяются на три группы: низкого риска (менее 2,75 см/м²), умеренного риска (2,75-4,24 см/м²), высокого риска (более 4,25 см/м²).

У женщин и людей низкого роста нормальные размеры аорты меньше, поэтому индекс $> 2,75 \text{ см}^2/\text{м}^2$ у них может быть достоверным предиктором расслоения и разрыва [44]. Кроме этого, для прогнозирования исходов аневризмы аорты при ДАК, ТАК и синдроме Марфана применяется индекс Svensson, представляющий собой отношение площади поперечного сечения аорты к ее высоте. Если он превышает 10, то, согласно рекомендациям European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association, Canadian Cardiovascular Society пациенту показано оперативное лечение [45].

Для определения оптимального срока хирургической коррекции больным с ДАК и расширением аорты $> 4,5 \text{ см}$ показаны ее визуализирующие исследования не реже одного раза в год. Такого же частого мониторинга требуют лица с факторами риска расслоения (большая скорость изменения диаметра аорты, семейный анамнез расслоения). При менее выраженной дилатации и отрицательном семейном анамнезе визуальный контроль проводится реже [46]. Его основными методами являются трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая оценить состояние корня и проксимального отдела восходящей аорты, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), визуализирующие ее остальные отделы. Для осмотра аорты после первичного хирургического вмешательства, когда необходимо исключить утечки из анастомоза и псевдоаневризмы и установить исходный уровень для будущих сравнений, помимо ЭхоКГ используется компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ. МРТ при острых аортальных синдромах позволяет диагностировать тромбозы. Интервал, через который проводится повторная визуализация, зависит от объема первоначальной операции. При отсутствии остаточного расширения аорты КТ или МРТ проводят 1 раз в 3-5 лет (желательно в одном и том же учреждении с использованием одинаковых методов визуализации) [47].

Анализ отдаленных результатов изолированного протезирования АК при ДАК свидетельствует о том, что у 5,3-9% больных дилатация аорты прогрессирует до 10% и более от исходного диаметра, у 11,8% формируется аневризма (у 7,9% – с расслоением), у 1-1,3% происходит разрыв аорты. При этом прогрессирующее расширение имеет место у больных, диаметр аорты которых изначально превышал 4,5 см, особенно при наличии недостаточности ДАК. В течение 9 лет после первичной операции 11,8% больных, средний возраст которых составляет $31,1 \pm 15,2$ года, переносят повторные вмешательства. Таким образом, данный метод нельзя назвать оптимальным в плане профилактики прогрессирования аортопатии [48], тем более что повторные операции характеризуются более низкой выживаемостью и высокой летальностью (5,4 – 17,9%) по сравнению с первичными [49].

Метод операции при ДАК-ассоциированной дилатации аорты, согласно мнению Fazel Sh.S. и соавторов, должен выбираться индивидуально в зависимости от морфологической модели (кластера) дилатации аорты: кластер I характеризуется вовлечением корня аорты,

кластер II – трубчатой части восходящей аорты, кластер III – поражением трубчатой части восходящей аорты и поперечной дуги аорты, кластер IV – диффузной дилатацией аорты с вовлечением корня, восходящей аорты и ее проксимальной дуги. Кластер I представлен самыми молодыми пациентами и наибольшим числом женщин. 73% участников кластеров I и IV имеют «бычью» дугу аорты. У больных, которым требуются операции в кластерах III и IV, необходима замена поперечной дуги, а не только восходящей аорты, вместе с сопутствующей заменой корня в кластере IV. У пациентов кластера I необходима полная замена корня аорты, в то время как для пациентов кластера II актуален супракомиссуральный трансплантат восходящей аорты [50].

Авторитетными профессиональными медицинскими сообществами конкретизированы положения относительно оперативного вмешательства у больных с ДАК. Оно рекомендуется пациентам с ДАК с симптомами или без них и с диаметром аортальных синусов или восходящей аорты $\geq 5,5 \text{ см}$. Операция по замене аортальных синусов и/или восходящей аорты в комплексном клапанном центре показана при наличии семейного анамнеза, отягощенного по расслоению аорты, при скорости ее роста $> 0,5 \text{ см}$ в год и при наличии коарктации, если размер аорты составляет 5,0 – 5,5 см. Замена восходящей аорты у лиц, перенесших имплантацию АК по поводу тяжелого АС или АР, целесообразна, если диаметр аорты составляет $> 4,5 \text{ см}$. Для пациентов с ДАК и хорошо функционирующим АК, соответствующим критериям для оперативного вмешательства на аортальных синусах и/или восходящей аорте, может быть рассмотрена хирургическая замена аорты с восстановлением или реимплантацией аортального клапана в комплексном клапанном центре. У бессимптомных пациентов с ДАК и диаметром аортальных синусов и/или восходящей аорты от 5,0 до 5,5 см, которые находятся в группе низкого хирургического риска и не имеют дополнительных факторов риска расслоения аорты, может быть рассмотрена операция по замене аортальных синусов и/или восходящей аорты в многопрофильном клапанном центре после четкого сопоставления риска и пользы операции. Под пользой понимается потенциальное снижение вероятности расслоения аорты. Кроме этого, без сомнения, должна учитываться тяжесть АС или АР [51].

Консервативное лечение ДАК-ассоциированной аортопатии и перспективные маркеры риска ее прогрессирования. Эффективность современной лекарственной терапии при ДАК-ассоциированной дилатации аорты остается неопределенной, однако нет сомнений, что всем пациентам необходим контроль артериального давления, который осуществляют с помощью бета-адренергических блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Первые снижают напряжение сдвига на стенках аорты. Последние уменьшают скорость роста аорты, что доказано для синдрома Марфана. В связи с генетической составляющей заболевания большие надежды при ДАК-аортопатии возлагают

на генно-направленную терапию. Основным же способом действенного лечения и профилактики острых аортальных событий по-прежнему является хирургическое вмешательство. Продолжительный период времени между постановкой диагноза и решением вопроса об операции дает возможность наблюдать и анализировать течение заболевания, оптимизировать идентификацию пациентов, которые с наибольшей вероятностью выиграют от раннего вмешательства или, наоборот, нуждаются в выжидательной консервативной тактике [52].

Основные общепринятые в настоящее время маркеры риска расслоения аорты не дают достоверного прогноза острых аортальных событий в клинически важном диапазоне 40 – 55 мм. В будущем важную информацию для прогноза состояния стенки аорты рассчитывают получать при анализе совокупности циркулирующих тканевых маркеров, которыми предположительно могут являться структурные мышечные белки (актин, миозин, фибриллин), регуляторные и структурные белки экстрацеллюлярного матрикса аорты (коллаген, эластин, металлопротеиназы и их ингибиторы), лиганды и рецепторы пути трансформирующего фактора роста TGF- β . Предполагаемыми биомаркерами прогрессирования ДАК-вальвулоартопатии называют и ММП, влияющие на деградацию белков внеклеточного матрикса стенки аорты – эластина и коллагена. Повышенный уровень ММП-2 в крови может быть предвестником расширения восходящей аорты у пациентов с ДАК даже без его значительной дисфункции [53]. Другим предиктором риска развития и тяжести артопатии называют соотношение TGF- β и его рецептора – эндоглина (ENG), которое коррелирует со скоростью дилатации восходящей аорты после операций протезирования АК у больных с двустворчатым аортальным стенозом [54]. Роль биомаркера неблагоприятного прогноза при ДАК могут играть и микроРНК (miR-26a, miR-30b и miR-195, miR-486, miR-139, miR-192 и др.), участвующие в процессах воспаления, фиброза и кальцификации. Возможно, именно терапия, направленная на описанные звенья патогенеза артопатии, явится эффективным методом профилактики ее осложнений и прогрессирования порока. Именно этот аспект описанной проблемы является, пожалуй, самым многообещающим на сегодняшний день [55].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, проведенных за продолжительный период времени и посвященных вопросам классификации, патогенеза, диагностики и тактики лечения вальвулоартопатии у больных с двустворчатым аортальным клапаном, все эти вопросы продолжают изучаться и дискутироваться до сих пор.

Литература

1. Messner B., Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? // *J Mol Cell Cardiol.* 2019. 133: 76-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023.
2. Sievers H-H., Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (5): 1226-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.

3. Трисветова Е.Л. Двустворчатый аортальный клапан: морфология, клиника, диагностика, осложнения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(1):111-118. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-05
4. Fernández B., Durán A.C., Fernández-Gallego T., Fernández M.C., Such M., Arqué J.M., Sans-Coma V. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities // *J Am Coll Cardiol.* 2009. 54 (24): 2312-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.044.
5. Teekakirikul P., Zhu W., Gabriel G.C., Young C.B., Williams K., Martin L.J., Hill J.C., Richards T., Billau M., Phillippi J.A., Wang J., Wu Y., Tan T., Devine W., Lin J-H., Bais A.S., Klonowski J., de Bellaing A.M., Saini A., Wang M.X., Emerel L., Salamacha N., Wyman S.K., Lee C., Li H.S., Miron A., Zhang J., Xing J., McNamara D.M., Fung E., Kirshbom P., Mahle W., Kochilas L.K., He Y., Garg V., White P., McBride K.L., Benson D.W., Gleason Th.G., Mital S., Lo S.W. Common deletion variants causing protocadherin-a deficiency contribute to the complex genetics of BAV and left-sided congenital heart disease. *Human Genetics and Genomics Advances.* 2021; 2: 100037. doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100037.
6. Huntington K., Hunter M.D., Alasdair G.W., Chan M.D. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1809–1812. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00372-0.
7. Michelena H.I., Prakash S.K., Della Corte A., Bissell M.M., Anavekar N., Mathieu P., Bossé Y., Limongelli G., Bossone E., Benson D.W., Lancellotti P., Isselbacher E.M., Enriquez-Sarano M., Sundt III Th.M., Pibarot Ph., Evangelista A., Milewicz D.M., Body S.C. Bicuspid Aortic Valve. Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation.* 2014; 129: 2691-2704. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851 Longobardo L., Jain R., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *Am J Med.* 2016; 129 (8): 796-805. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.009.
8. Longobardo L., Jain R., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *Am J Med.* 2016; 129 (8): 796-805. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.009
9. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, Deng W, Wang J. Bicuspid aortic valve: an update in morphology, genetics, biomarker, complications, imaging diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2019; 9: 1921. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01921>.
10. Mac Grogan D., D'Amato G., Travisano S., Martinez-Poveda B., Luxán G., Del Monte-Nieto G., Papoutsi T., Sbroglio M., Bou V., Gomez-Del Arco P., Gómez M.J., Zhou B., Redondo J.M., Jiménez-Borreguero L.J., de la Pompa J.L. Sequential Ligand-Dependent Notch Signaling Activation Regulates Valve Primordium Formation and Morphogenesis. *Circ Res.* 2016; 118 (10): 1480-1497. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308077.
11. Laforest B., Andelfinger G., Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest.* 2011; 121 (7): 2876-2887. doi: 10.1172/JCI44555].
12. Yang B., Zhou W., Jiao J., Nielsen J.B., Mathis M.R., Heydarpour M., Lettre G., Folkersen L., Prakash S., Schurmann C., Fritsche L., Farnum G.A., Lin M., Othman M., Hornsby W., Driscoll A., Levasseur A., Thomas M., Farhat L., Dubé M-P., Isselbacher E.M., Franco-Cereceda A., Guo D-Ch., Bottinger E.P., Deeb G.P., Booher A., Kheterpal S., Chen Y.E., Kang H.M., Kitzman J., Cordell H.J., Keavney B.D., Goodship J.A., Ganesh S.K., Abecasis G., Eagle K.A., Boyle A.P., Loos R.J.F., Eriksson P., Tardif J-C., Brummett Ch.M., Milewicz D.M., Body S.C., Willer C.J. Protein-altering and regulatory genetic variants near GATA4 implicated in bicuspid aortic valve. *Nat Commun.* 2017; 8: 15481.

doi: 10.1038/ncomms15481.

13. Gharibeh L., Komati H., Bossé Y., Boodhwani M., Heydarpour M., Fortier M., Hassanzadeh R., Ngu J., Mathieu P., Body S., Nemer M., Bicuspid Aortic Valve Consortium. GATA6 Regulates Aortic Valve Remodeling, and Its Haploinsufficiency Leads to Right-Left Type Bicuspid Aortic Valve. *Circulation*. 2018; 138 (10): 1025-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029506.
14. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Gretarsdóttir S., Stefansson O.A., Tragante V., Thorolfsdóttir R.B., Jonsdóttir I., Björnsson Th., Steinthorsdóttir V., Verweij N., Nielsen J.B., Zhou W., Folkersen L., Martinsson A., Heydarpour M., Prakash S., Oskarsson G., Gudbjartsson T., Geirsson A., Olafsson I., Sigurdsson E.L., Almgren P., Melander O., Franco-Cereceda A., Hamsten A., Fritsche L., Lin M., Yang B., Hornsby W., Guo D., Brummett Ch.M., Abecasis C., Mathis M., Milewicz D., Body S.C., Eriksson P., Willer C.J., Hveem K., Newton-Cheh Ch., Smith J.G., Danielsen R., Thorgeirsson G., Thorsteinsdóttir U., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Genome-wide analysis yields new loci associating with aortic valve stenosis. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 987. doi: 10.1038/s41467-018-03252-6.
15. Roman M.J., Pugh N.L., Devereux R.B., Eagle K.A., Holmes K., LeMaire S.A., Milewski R.K., Morris Sh.A., Prakash S.K., Pyeritz R.E., Ravekes W.J., Shohet R.V., Song H.K., Asch F.M. Aortic Dilatation Associated With Bicuspid Aortic Valve: Relation to Sex, Hemodynamics, and Valve Morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions). *Am J Cardiol*. 2017; 120 (7): 1171-1175. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.061.
16. Kong W.K.F., Delgado V., Poh K.K., Regeer M.V., Ng A.C.T., McCormack L., Yeo T.Ch., Shanks M., Parent S., Enache R., Popescu B.A., Liang M., Yip J.W., Ma L.C.W., Kamperidis V., van Rosendaal Ph.J., van der Velde E.T., Marsan E.A., Bax J.J. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(3): 285-292. doi:10.1001/jamacardio.2016.5228.
17. Kim J.B., Spotnitz M., Lindsay M.E., Mac Gillivray T.E., Isselbacher E.M., Sundt T.M. 3rd. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (11): 1209-1219. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.025.
18. Masri A., Svensson L.G., Griffin B.P., Desai M.Y. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017; 103: 1323-1330. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309916.
19. Shah Sh.Y., Higgins A., Desai M.Y. Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85 (10): 779-784. doi: 10.3949/ccjm.85a.17069.
20. Balistreri C.R., Crapanzano F., Schirone L., Allegra A., Pisano C., Ruvolo G., Forte M., Greco E., Cavarretta E., Marullo A.G.M., Sciarretta S., Frati G. Derregulation of Notch1 pathway and circulating endothelial progenitor cell (EPC) number in patients with bicuspid aortic valve with and without ascending aorta aneurysm. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 13834. doi: 10.1038/s41598-018-32170-2.
21. Michelena H., Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011; 306:1104-1112.
22. Della Corte A., Bancone C., Buonocore M., Dialletto G., Covino F.E., Manduca S., Scognamiglio G., D’Oria V., De Feo M. Pattern of Ascending Aortic Dimensions Predicts the Growth Rate of the Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (12): 1301-10. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.07.009.
23. Oladokun D., Patterson B.O., Sobocinski J., Karthikesalingam A., Loftus I., Thompson M.M., Holt P.J. Systematic Review of the Growth Rates and Influencing Factors in Thoracic Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 51 (5): 674-681. doi: org/10.1016/j.ejvs.2016.01.017.
24. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., Vahanian A., Jondeau G., Sarano M.E. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014; 100 (2): 126-134. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304920.
25. Serbout S., Maaroufi A., Zahidi H., Habbal R. Assessment of Valvular Dysfunction and Aortopathy Involvement in Patients with Bicuspid Aortic Valve: Echocardiographic Study. *Cardiol Cardiovasc Med* 2020; 4 (2): 087-096. doi: 10.26502/fccm.92920106.
26. Verma S., Siu S.C. Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med*. 2014; 370 (20): 1920-1929.
27. Дземешкевич С.Л., Иванов В.А., Чарчян Э.Р., Евсеев Е.П., Фролова Ю.В., Луговой А.Н., Федулова С.В., Ховрин В.В., Букаева А.А., Заклязьминская Е. В. Двухстворчатый аортальный клапан (эволюция взглядов на особый тип вальвулопатии). *Российский кардиологический журнал*. 2014; 5 (109): 49-54.
28. Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Иртюга О.Б., Гордеев М.Л. Двухстворчатый аортальный клапан и расширение восходящего отдела аорты. Часть I: Анатомические особенности и этиопатогенез. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013; № 4: 5-11.
29. Entezari P., Schnell S., Mahadevia R., Malaisrie Ch., McCarthy P., Mendelson M., Collins J., Carr J.C., Markl M., Barker A.J. From Unicuspid to Quadricuspid: Influence of Aortic Valve Morphology on Aortic 3D Hemodynamics. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 40(6): 1342-1346. doi: 10.1002/jmri.24498.
30. Messner B., Bernhardt D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 133: 76-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023.
31. Nataatmadja M., West J., Prabowo S., West M. Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Transforming Growth Factor Beta and Smad Signaling in Thoracic Aortic Aneurysm. *Ochsner J*. 2013; 13 (1): 42-48.
32. Forte A., Della Corte A., Grossi M., Bancone C., Maiello C., Galderisi U., Cipollaro M. Differential expression of proteins related to smooth muscle cells and myofibroblasts in human thoracic aortic aneurysm. *Histol Histopathol*. 2013; 28 (6): 795-803. doi: 10.14670/HH-28.795.
33. Lindeman J.H.N., Ashcroft B.A., Beenakker J-W. M., van Es M., Koekkoek N.B.R., Prins F.A., Tielemans J.F., Abdul-Hussien H., Bank R.A., Oosterkamp T.H. Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (2): 862-865. doi: 10.1073/pnas.0910312107.
34. Nathan D.P., Xu C., Plappert T., Desjardins B., Gorman J.H., Bavaria J.E., Gorman R.C., Chandran K.B., Jackson B.M. Increased ascending aortic wall stress in patients with bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1384-1389. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.118.
35. Maleki Sh., Poujade F-A., Bergman O., Gådin J.R., Simon N., Lång K., Franco-Cereceda A., Body S.C., Björck H.M., Eriksson P. Endothelial/Epithelial Mesenchymal Transition in Ascending Aortas of Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 182. doi: 10.3389/fcvm.2019.00182.
36. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178-196. doi: 10.1038/nrm3758.

37. Trachet B., Piersigilli A., Fraga-Silva R.A., Aslanidou L., Sordet-Dessimoz J., Astolfo A., Stampanoni M.F., Segers P., Stergiopoulos N. Ascending aortic aneurysm in angiotensin II-infused mice: Formation, progression, and the role of focal dissections. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:673–681.
38. Harmon A.W., Nakano A. Nkx2–5 lineage tracing visualizes the distribution of second heart field-derived aortic smooth muscle. *Genesis.* 2013; 51: 862–869. doi: 10.1002/dvg.22721.
39. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., Vahanian A., Jondeau G., Sarano M.E. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart.* 2014; 100 (2): 126-134. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304920.
40. Avadhani S.A., Martin-Doyle W., Shaikh M.Y., Pape L.A. Predictors of Ascending Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve Disease: A Five-year Prospective Study // *The American Journal of Medicine.* Clinical research study. – 2015. – 128 (6). – P. 647-652. DOI:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.027.
41. Masri A., Kalahasti V., Alkharabsheh S., Svensson L.G., Sabik J.F., Roselli E.E., Hammer D., Johnston D.R., Collier P., Rodriguez L.L., Griffin B.P., Desai M.Y. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151 (6): 1650-1659. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.019.
42. Park Ch.B., Greason K.L., Suri R.M., Michelena H.I., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142 (2): 278-284. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.055.
43. Hardikar A.A., Marwick Th.H. The natural history of guidelines: the case of aortopathy related to bicuspid aortic valves. *Int J Cardiol.* 2015; 199: 150-153. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.059.
44. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A., Tellides G., Botta D.M., Burke B., Coe M.P., Kopf G.S., Elefteriades J.A. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (1): 169-177. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026.
45. Masri A., Kalahasti V., Svensson L.G., Alashi A., Schoenhagen P., Roselli E.E., Johnston D.R., Rodriguez L.L., Griffin B.P., Desai M.Y. Aortic Cross-Sectional Area/Height Ratio and Outcomes in Patients With Bicuspid Aortic Valve and a Dilated Ascending Aorta. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10 (6): e006249. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.006249].
46. Goldstein S.A., Evangelista A., Abbara S. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28: 119-182.
47. Borger M.A., Fedak P.W.M., Stephens E.H., Gleason Th.G., Girdauskas E., Ikonomidis J.S., Khoynzhad A., Siu S.C., Verma S., Hope M.D., Cameron D.E., Hammer D.F., Coselli J.S., Moon M.R., Sundt Th.M., Barker A.J., Mark M., Della Corte A., Michelena H.I., Elefteriades J.A. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156 (2): e41-e74. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.115.
48. Svensson L.G., Adams D.H., Bonow R.O., Kouchoukos N.T., Miller D.C., O’Gara P.T., Shahian D.M., Schaff H.V., Akins C.W., Bavaria J., Blackstone E.H., David T.E., Desai N.D., Dewey T.M., D’Agostino R.S., Gleason Th.G., Harrington K.B., Kodali S., Kapadia S., Leon M.B., Lima B., Lytle B.W., Mack M.J., Reece T.B., Reiss G.R., Roselli E., Smith C.R., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Webb J., Williams M.R. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95 (4): 1491-1505. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.027.
49. Malvindi P.G., van Putte B.P., Heijmen R.H., Schepens M.A.A.M., Morshuis W.J. Reoperations on the aortic root: experience in 46 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89 (1): 81-86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.09.014.
50. Fazel Sh.S., Mallidi H.R., Lee R.S., Sheehan M.P., Liang D., Fleischman D., Herfkens R., Mitchell R.S., Miller D.C. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135 (4): 901-907. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.022.
51. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey Jr D.E., Eagle K.A., Hermann L.K., Isselbacher E.M., Kazerooni E.A., Kouchoukos N.T., Lytle B.W., Milewicz D.M., Reich D.L., Sen S., Shinn J.A., Svensson L.G., Williams D.M., American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/ AHA/ AATS/ ACR/ ASA/ SCA/ SCAI/ SIR/ STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010; 121 (13): e266-369. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.
52. Wang J., Deng W., Lv Q., Li Y., Liu T., Xie M. Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *REVIEW.* 2021; 12: Article 615175. doi: 10.3389/fphys.2021.615175.
53. Wang Y-B., Li Y., Deng Y-B., Liu Y-N., Zhang J., Sun J., Zhu Y., Li L., Tang Q-Y., Zhou W. Enlarged Size and Impaired Elastic Properties of the Ascending Aorta are Associated with Endothelial Dysfunction and Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-2 Level in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Ultrasound Med Biol.* 2018; 44 (5): 955-962. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.012.
54. Forte A., Bancone C., Cobellis G., Buonocore M., Santarpino G., Fischlein Th.J.M., Cipollaro M., De Feo M., Della Corte A. A Possible Early Biomarker for Bicuspid Aortopathy. Circulating Transforming Growth Factor β -1 to Soluble Endoglin Ratio. *Circulation Research.* 2017; 120 (11): 1800-1811. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310833.
55. Liu T., Xie M., Lv Q., Li Y., Fang L., Zhang L., Deng W., Wang J. Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1921. doi: 10.3389/fphys.2018.01921.

Reference

1. Messner B., Bernhard D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? // *J Mol Cell Cardiol.* 2019. 133: 76-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023.
2. Sievers H-H., Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (5): 1226-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.
3. Trisvetova E.L. Bicuspid aortic valve: morphology, clinic, diagnosis, complications. *Rational Phar-*

- macotherapy in Cardiology 2021;17(1):111-118. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-05
4. Fernández B., Durán A.C., Fernández-Gallego T., Fernández M.C., Such M., Arqué J.M., Sans-Coma V. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 54 (24): 2312-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.044.
 5. Teekakirikul P., Zhu W., Gabriel G.C., Young C.B., Williams K., Martin L.J., Hill J.C., Richards T., Billau M., Phillippi J.A., Wang J., Wu Y., Tan T., Devine W., Lin J.-H., Bais A.S., Klonowski J., de Bellaing A.M., Saini A., Wang M.X., Emerel L., Salamacha N., Wyman S.K., Lee C., Li H.S., Miron A., Zhang J., Xing J., McNamara D.M., Fung E., Kirshbom P., Mahle W., Kochilas L.K., He Y., Garg V., White P., McBride K.L., Benson D.W., Gleason Th.G., Mital S., Lo S.W. Common deletion variants causing protocadherin-a deficiency contribute to the complex genetics of BAV and left-sided congenital heart disease. *Human Genetics and Genomics Advances*. 2021; 2: 100037. doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100037.
 6. Huntington K., Hunter M.D., Alasdair G.W., Chan M.D. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1809–1812. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00372-0.
 7. Michelena H.I., Prakash S.K., Della Corte A., Bissell M.M., Anavekar N., Mathieu P., Bossé Y., Limongelli G., Bossone E., Benson D.W., Lancellotti P., Isselbacher E.M., Enriquez-Sarano M., Sundt III Th.M., Pibarot Ph., Evangelista A., Milewicz D.M., Body S.C. Bicuspid Aortic Valve. Identifying Knowledge Gaps and Rising to the Challenge From the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation*. 2014; 129: 2691-2704. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851 Longobardo L., Jain R., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *Am J Med*. 2016; 129 (8): 796-805. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.009.
 8. Longobardo L., Jain R., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Bicuspid Aortic Valve: Unlocking the Morphogenetic Puzzle. *Am J Med*. 2016; 129 (8): 796-805. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.009
 9. Liu T, Xie M, Lv Q, Li Y, Fang L, Zhang L, Deng W, Wang J. Bicuspid aortic valve: an update in morphology, genetics, biomarker, complications, imaging diagnosis and treatment. *Front Physiol*. 2019; 9: 1921. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01921>.
 10. Mac Grogan D., D'Amato G., Travisano S., Martinez-Poveda B., Luxán G., Del Monte-Nieto G., Papoutsi T., Sbroglio M., Bou V., Gomez-Del Arco P., Gómez M.J., Zhou B., Redondo J.M., Jiménez-Borreguero L.J., de la Pompa J.L. Sequential Ligand-Dependent Notch Signaling Activation Regulates Valve Primordium Formation and Morphogenesis. *Circ Res*. 2016; 118 (10): 1480-1497. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308077.
 11. Laforest B., Andelfinger G., Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest*. 2011; 121 (7): 2876-2887. doi: 10.1172/JCI44555].
 12. Yang B., Zhou W., Jiao J., Nielsen J.B., Mathis M.R., Heydarpour M., Lettre G., Folkersen L., Prakash S., Schurmann C., Fritsche L., Farnum G.A., Lin M., Othman M., Hornsby W., Driscoll A., Lvasseur A., Thomas M., Farhat L., Dubé M-P., Isselbacher E.M., Franco-Cereceda A., Guo D-Ch., Bottinger E.P., Deeb G.P., Booher A., Khetarpal S., Chen Y.E., Kang H.M., Kitzman J., Cordell H.J., Keavney B.D., Goodship J.A., Ganesh S.K., Abecasis G., Eagle K.A., Boyle A.P., Loos R.J.F., Eriksson P., Tardif J.-C., Brummett Ch.M., Milewicz D.M., Body S.C., Willer C.J. Protein-altering and regulatory genetic variants near GATA4 implicated in bicuspid aortic valve. *Nat Commun*. 2017; 8: 15481. doi: 10.1038/ncomms15481.
 13. Gharibeh L., Komati H., Bossé Y., Boodhwani M., Heydarpour M., Fortier M., Hassanzadeh R., Ngu J., Mathieu P., Body S., Nemer M., Bicuspid Aortic Valve Consortium. GATA6 Regulates Aortic Valve Remodeling, and Its Haploinsufficiency Leads to Right-Left Type Bicuspid Aortic Valve. *Circulation*. 2018; 138 (10): 1025-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029506.
 14. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Gretarsdóttir S., Stefansson O.A., Tragante V., Thorolfsdóttir R.B., Jonsdóttir I., Björnsson Th., Steinthorsdóttir V., Verweij N., Nielsen J.B., Zhou W., Folkersen L., Martinsson A., Heydarpour M., Prakash S., Oskarsson G., Gudbjartsson T., Geirsson A., Olafsson I., Sigurdsson E.L., Almgren P., Melander O., Franco-Cereceda A., Hamsten A., Fritsche L., Lin M., Yang B., Hornsby W., Guo D., Brummett Ch.M., Abecasis C., Mathis M., Milewicz D., Body S.C., Eriksson P., Willer C.J., Hveem K., Newton-Cheh Ch., Smith J.G., Danielsen R., Thorgeirsson G., Thorsteinsdóttir U., Gudbjartsson D.F., Holm H., Stefansson K. Genome-wide analysis yields new loci associating with aortic valve stenosis. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 987. doi: 10.1038/s41467-018-03252-6.
 15. Roman M.J., Pugh N.L., Devereux R.B., Eagle K.A., Holmes K., LeMaire S.A., Milewski R.K., Morris Sh.A., Prakash S.K., Pyeritz R.E., Ravekes W.J., Shohet R.V., Song H.K., Asch F.M. Aortic Dilatation Associated With Bicuspid Aortic Valve: Relation to Sex, Hemodynamics, and Valve Morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions). *Am J Cardiol*. 2017; 120 (7): 1171-1175. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.061.
 16. Kong W.K.F., Delgado V., Poh K.K., Regeer M.V., Ng A.C.T., McCormack L., Yeo T.Ch., Shanks M., Parent S., Enache R., Popescu B.A., Liang M., Yip J.W., Ma L.C.W., Kamperidis V., van Rosendaal Ph.J., van der Velde E.T., Marsan E.A., Bax J.J. Prognostic Implications of Raphe in Bicuspid Aortic Valve Anatomy. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(3): 285-292. doi:10.1001/jamacardio.2016.5228.
 17. Kim J.B., Spotnitz M., Lindsay M.E., Mac Gillivray T.E., Isselbacher E.M., Sundt T.M. 3rd. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (11): 1209–1219. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.025.
 18. Masri A., Svensson L.G., Griffin B.P., Desai M.Y. Contemporary natural history of bicuspid aortic valve disease: a systematic review. *Heart*. 2017; 103: 1323–1330. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309916.
 19. Shah Sh.Y., Higgins A., Desai M.Y. Bicuspid aortic valve: Basics and beyond. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85 (10): 779-784. doi: 10.3949/ccjm.85a.17069.
 20. Balistreri C.R., Crapanzano F., Schirone L., Allegra A., Pisano C., Ruvolo G., Forte M., Greco E., Cavarretta E., Marullo A.G.M., Sciarretta S., Frati G. Deregulation of Notch1 pathway and circulating endothelial progenitor cell (EPC) number in patients with bicuspid aortic valve with and without ascending aorta aneurysm. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 13834. doi: 10.1038/s41598-018-32170-2.
 21. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011; 306:1104–1112.
 22. Della Corte A., Bancone C., Buonocore M., Di Lietto G., Covino F.E., Manduca S., Scognamiglio G., D'Oria V., De Feo M. Pattern of Ascending Aortic Dimensions Predicts the Growth Rate of the Aorta in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (12): 1301-10. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.07.009.
 23. Oladokun D., Patterson B.O., Sobocinski J., Karthikesalingam A., Loftus I., Thompson M.M., Holt P.J. Systematic Review of the Growth Rates and Influencing Factors in Thoracic Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 51 (5): 674-681. doi.

org/10.1016/j.ejvs.2016.01.017.

24. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., Vahanian A., Jondeau G., Sarano M.E. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014;100 (2): 126-134. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304920.
25. Serbout S., Maaroufi A., Zahidi H., Habbal R. Assessment of Valvular Dysfunction and Aortopathy Involvement in Patients with Bicuspid Aortic Valve: Echocardiographic Study. *Cardiol Cardiovasc Med* 2020; 4 (2): 087-096. doi: 10.26502/fccm.92920106.
26. Verma S., Siu S.C. Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med*. 2014; 370 (20): 1920-1929
27. Dzemeshkevich S.L., Ivanov V.A., Charchyan E.R., Evseev E.P., Frolova Yu.V., Lugovoi A.N., Fedulova S.V., Khovrin V.V., Bukayeva A.A., Zaklyazminskaya E. V. Bicuspid aortic valve (evolution of views on a special type of valvulopathy). *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 5 (109): 49-54.
28. Gavriilyuk N.D., Uspensky V.E., Irtyuga O.B., Gordeev M.L. Bicuspid aortic valve and dilation of the ascending aorta. Part I: Anatomical features and etiopathogenesis. *Bulletin of the Federal Heart, Blood and Endocrinology Center. V.A. Almazov*. 2013; № 4: 5-11.
29. Entezari P., Schnell S., Mahadevia R., Malaisrie Ch., McCarthy P., Mendelson M., Collins J., Carr J.C., Markl M., Barker A.J. From Unicuspid to Quadricuspid: Influence of Aortic Valve Morphology on Aortic 3D Hemodynamics. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 40(6): 1342-1346. doi: 10.1002/jmri.24498.
30. Messner B., Bernhardt D. Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 133: 76-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023.
31. Nataatmadja M., West J., Prabowo S., West M. Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Transforming Growth Factor Beta and Smad Signaling in Thoracic Aortic Aneurysm. *Ochsner J*. 2013; 13 (1): 42-48.
32. Forte A., Della Corte A., Grossi M., Bancone C., Maiello C., Galderisi U., Cipollaro M. Differential expression of proteins related to smooth muscle cells and myofibroblasts in human thoracic aortic aneurysm. *Histol Histopathol*. 2013; 28 (6): 795-803. doi: 10.14670/HH-28.795.
33. Lindeman J.H.N., Ashcroft B.A., Beenakker J-W.M., van Es M., Koekkoek N.B.R., Prins F.A., Tielemans J.F., Abdul-Hussien H., Bank R.A., Oosterkamp T.H. Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (2): 862-865. doi: 10.1073/pnas.0910312107.
34. Nathan D.P., Xu C., Plappert T., Desjardins B., Gorman J.H., Bavaria J.E., Gorman R.C., Chandran K.B., Jackson B.M. Increased ascending aortic wall stress in patients with bicuspid aortic valves. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1384-1389. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.118.
35. Maleki Sh., Poujade F-A., Bergman O., Gådin J.R., Simon N., Lång K., Franco-Cereceda A., Body S.C., Björck H.M., Eriksson P. Endothelial/Epithelial Mesenchymal Transition in Ascending Aortas of Patients With Bicuspid Aortic Valve. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 182. doi: 10.3389/fcvm.2019.00182.
36. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178-196. doi: 10.1038/nrm3758.
37. Trachet B., Piersigilli A., Fraga-Silva R.A., Aslanidou L., Sordet-Dessimoz J., Astolfo A., Stampanoni M.F., Segers P., Stergiopoulos N. Ascending aortic aneurysm in angiotensin II-infused mice: Formation, progression, and the role of focal dissections. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:673-681.
38. Harmon A.W., Nakano A. Nkx2-5 lineage tracing visualizes the distribution of second heart field-derived aortic smooth muscle. *Genesis*. 2013; 51: 862-869. doi: 10.1002/dvg.22721.
39. Detaint D., Michelena H.I., Nkomo V.T., Vahanian A., Jondeau G., Sarano M.E. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014; 100 (2): 126-134. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304920.
40. Avadhani S.A., Martin-Doyle W., Shaikh M.Y., Pape L.A. Predictors of Ascending Aortic Dilation in Bicuspid Aortic Valve Disease: A Five-year Prospective Study // *The American Journal of Medicine. Clinical research study*. – 2015. – 128 (6). – P. 647-652. DOI:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.027.
41. Masri A., Kalahasti V., Alkharabsheh S., Svensson L.G., Sabik J.F., Roselli E.E., Hammer D., Johnston D.R., Collier P., Rodriguez L.L., Griffin B.P., Desai M.Y. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151 (6): 1650-1659. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.019.
42. Park Ch.B., Greason K.L., Suri R.M., Michelena H.I., Schaff H.V., Sundt T.M. 3rd. Fate of nonreplaced sinuses of Valsalva in bicuspid aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142 (2): 278-284. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.055.
43. Hardikar A.A., Marwick Th.H. The natural history of guidelines: the case of aortopathy related to bicuspid aortic valves. *Int J Cardiol*. 2015; 199: 150-153. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.059.
44. Davies R.R., Gallo A., Coady M.A., Tellides G., Botta D.M., Burke B., Coe M.P., Kopf G.S., Elefteriades J.A. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (1): 169-177. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026.
45. Masri A., Kalahasti V., Svensson L.G., Alashi A., Schoenhagen P., Roselli E.E., Johnston D.R., Rodriguez L.L., Griffin B.P., Desai M.Y. Aortic Cross-Sectional Area/Height Ratio and Outcomes in Patients With Bicuspid Aortic Valve and a Dilated Ascending Aorta. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10 (6): e006249. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.006249].
46. Goldstein S.A., Evangelista A., Abbara S. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 119-182.
47. Borger M.A., Fedak P.W.M., Stephens E.H., Gleason Th.G., Girdauskas E., Ikonomidis J.S., Khoynzhad A., Siu S.C., Verma S., Hope M.D., Cameron D.E., Hammer D.F., Coselli J.S., Moon M.R., Sundt Th.M., Barker A.J., Mark M., Della Corte A., Michelena H.I., Elefteriades J.A. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 156 (2): e41-e74. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.115.
48. Svensson L.G., Adams D.H., Bonow R.O., Kouchoukos N.T., Miller D.C., O'Gara P.T., Shahian D.M., Schaff H.V., Akins C.W., Bavaria J., Blackstone E.H., David T.E., Desai N.D., Dewey T.M., D'Agostino R.S., Gleason Th.G., Harrington K.B., Kodali S., Kapadia S., Leon M.B., Lima B., Lytle B.W., Mack M.J., Reece T.B., Reiss G.R., Roselli E., Smith C.R., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Webb J., Williams M.R. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95 (4): 1491-1505. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.027.
49. Malvindi P.G., van Putte B.P., Heijmen R.H., Schepens M.A.A.M., Morshuis W.J. Reoperations on

the aortic root: experience in 46 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89 (1): 81-86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.09.014.

50. Fazel Sh.S., Mallidi H.R., Lee R.S., Sheehan M.P., Liang D., Fleischman D., Herfkens R., Mitchell R.S., Miller D.C. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135 (4): 901-907. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.01.022.

51. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey Jr D.E., Eagle K.A., Hermann L.K., Isselbacher E.M., Kazerooni E.A., Kouchoukos N.T., Lytle B.W., Milewicz D.M., Reich D.L., Sen S., Shinn J.A., Svensson L.G., Williams D.M., American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/ AHA/ AATS/ ACR/ ASA/ SCA/ SCAI/ SIR/ STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010; 121 (13): e266-369. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

52. Wang J., Deng W., Lv Q., Li Y., Liu T., Xie M. Aortic Dilatation in Patients With Bicuspid Aortic Valve. *REVIEW.* 2021; 12: Article 615175. doi: 10.3389/fphys.2021.615175.

53. Wang Y-B., Li Y., Deng Y-B., Liu Y-N., Zhang J., Sun J., Zhu Y., Li L., Tang Q-Y., Zhou W. Enlarged Size and Impaired Elastic Properties of the Ascending Aorta are Associated with Endothelial Dysfunction and Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-2 Level in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Ultrasound Med Biol.* 2018; 44 (5): 955-962. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.01.012.

54. Forte A., Bancone C., Cobellis G., Buonocore M., Santarpino G., Fischlein Th.J.M., Cipollaro M., De Feo M., Della Corte A. A Possible Early Biomarker for Bicuspid Aortopathy. Circulating Transforming Growth Factor β -1 to Soluble Endoglin Ratio. *Circulation Research.* 2017; 120 (11): 1800-1811. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310833.

55. Liu T., Xie M., Lv Q., Li Y., Fang L., Zhang L., Deng W., Wang J. Bicuspid Aortic Valve: An Update in Morphology, Genetics, Biomarker, Complications, Imaging Diagnosis and Treatment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1921. doi: 10.3389/fphys.2018.01921.

Статья поступила в редакцию 11.05.2022.; принята после рецензирования 21.05.2022; принята к печати 24.05.2022.

Координаты для связи

Вахненко Юлия Викторовна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: gen-45@rambler.ru

Филатов Валентин Викторович, врач сердечно-сосудистый хирург клиники кардиохирургии

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: valentin-f@mail.ru

Гордиенко Елена Николаевна, профессор кафедры гистологии и биологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук. E-mail: maxxxik12@rambler.ru

Филиппов Александр Сергеевич, врач сердечно-сосудистый хирург клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: docfil1987@gmail.com

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Церебральные инсульты занимают одно из ведущих мест среди причин смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца и опухолям всех локализаций, достигая в экономически развитых странах 11-12 % [6, 15, 26]. В России, по данным Национальной ассоциации борьбы с инсультом, ежегодно мозговой инсульт поражает до полумиллиона человек, более половины из которых умирают или остаются инвалидами [6, 15]. Высокая смертность при церебральном инсульте далеко не всегда (только в 32 % случаев) обусловлена непосредственной тяжестью сосудистой катастрофы у пациентов в возрасте старше 60 лет и, как правило, развивается в ранние сроки. В большинстве случаев причиной являются соматические осложнения, обусловленные отсутствием двигательной активности больных, вегетативной дисфункцией и сапрофитной инфекцией, которые встречаются

Резюме. В патогенезе ишемического инсульта (ИИ) важная роль отводится иммунологическим механизмам. Результаты проведенных исследований доказывают вовлечение иммунной системы (ИС) в сложный комплекс реакций, участвующих в развитии инфарктов мозга, и предполагают повышенную восприимчивость этих больных к развитию инфекционных осложнений, которые могут стать причиной высокой смертности пациентов в относительно поздние сроки заболевания. Целью обзора явился анализ основных иммунологических механизмов в патогенезе ИИ. Развитие цереброваскулярной патологии сопровождается лейкоцитозом в сочетании с относительной лимфопенией, угнетением Т-клеточного звена иммунной системы (снижение зрелых CD3+, иммунорегуляторных CD4+ цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов) и активацией гуморального иммунного ответа с увеличением содержания в крови В-лимфоцитов (CD19+, CD20+), IgA, M, G. Степень выраженности иммунологических нарушений может зависеть от тяжести неврологической симптоматики, размеров и локализации очага инфаркта. Следовательно, иммуномодуляция в остром периоде может обеспечить нейропротекцию и открыть новый подход к лечению ишемического повреждения мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, иммунная система, иммунный статус, клеточный и гуморальный иммунитет.

Для цитирования. Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. Иммунологические механизмы в патогенезе ишемического инсульта. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 17-24. DOI:10.22448/23115068_2022_2_17

в относительно поздние сроки [2, 3, 49], поэтому их профилактика и лечение имеют первостепенное практическое значение.

Особенности участия иммунной системы в патогенезе ишемического инсульта (ИИ). В последние годы в патогенезе ИИ важная роль отводится иммунологическим механизмам, поскольку взаимодействие нервной и иммунной систем, осуществляемое по принципу взаиморегуляции, определяет риск развития нарушений в одной при патологии другой, усугубляя тем самым клиническую картину и тяжесть неврологических расстройств [34, 10, 13, 19].

Общеизвестно, что иммунная система (ИС) участвует в повреждении головного мозга после эпизода ИИ. Поврежденные клетки выделяют различные медиаторы, которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и вызывают доиммунное воспаление, а затем активируется адаптивная ИС. Это связано с эффектами, опосредованными Т- и В-клетками, стимулирующими высвобождение различных интерлейкинов, которые модулируют доиммунное воспаление, а затем аутоиммунные реакции. Имеются доказательства миграции клеток CD 8+ в область повреждения головного мозга. Однако, количество клеток CD 4+ и Treg также увеличивается и может играть защитную роль. После ишемии и нарушения целостности ГЭБ антигены центральной нервной системы (ЦНС) попадают в периферическую циркуляцию, а лейкоциты – в головной мозг. Это индуцирует вероятность аутоиммунной реакции после инсульта [43].

Активированный в течение нескольких минут после ИИ врожденный иммунитет, с одной стороны, направлен на устранение некротических клеток и восстановление тканей, а с другой – участвует в иницировании и усилении воспаления, что усугубляет ишемическое повреждение ткани головного мозга [54], то есть инсульт изменяет функцию ИС и наоборот: на месте инфаркта развивается местный воспалительный ответ, который усиливает развитие поражения головного мозга [49, 54]. Развивающиеся в первые часы ИИ иммунологические нарушения сохраняются в течение всего острого периода [14].

Неспецифический компонент иммунного ответа при ИИ подобен наблюдаемому при воспалительных процессах. У пациентов с острым инсультом активация микроглии и гибель клеток запускают воспалительный каскад, который повреждает сосуды и паренхиму в течение нескольких минут или часов после ишемии или кровоизлияния. Иммунные процессы, ограничивающие воспаление мозга, проницаемость сосудов и отек тканей, происходят быстро с целью уменьшения острого иммуноопосредованного разрушения и последующей иммуносупрессии [24].

Иммунные процессы с участием цитокинов и иммунокомпетентных клеток. Двойственность ИС способствует ишемическому повреждению через провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6)) и активные формы кислорода, и в то же время она также обеспечивает защиту и даже восстановление через противовоспалительные цитокины (интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)) и нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-

1), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4 (NT-4) [19].

При ИИ выявлено возрастание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и хемокинов. При этом содержание IL-6 и TNF- α коррелировало с размерами инсульта, его тяжестью и исходами. В то же время отмечена двойственность IL-6 и TNF- α . С одной стороны, эти показатели коррелируют с размерами и тяжестью ИИ [23], с другой – не оказывают протективного действия [23, 52].

В результате возникновения проницаемости ГЭБ происходит миграция лейкоцитов из периферической крови в паренхиму мозга в зону ишемии [39]. В эксперименте первыми в очаг ишемии попадают нейтрофилы. Нейтрофилы первого типа могут оказывать повреждающее действие, а второго – нейропротективное действие [20]. Активированные моноциты/макрофаги способны не только вызывать повреждение нервной ткани, но и индуцировать процессы ее восстановления [29, 53]. M1-макрофаги обладают провоспалительными свойствами, обеспечивают защиту от патогенов, однако являются нейродеструктивными и подавляют процессы репарации, а M2 клетки участвуют в элиминации клеточного детрита в очаге

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

Molchanova E.E., Reshetnikova L.K.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. Immunological mechanisms play an important role in the pathogenesis of ischemic stroke. The results of the conducted studies prove the involvement of the immune system in a complex set of reactions involved in the development of cerebral infarctions and suggest an increased susceptibility of these patients to the development of infectious complications, which can cause high mortality in patients in the relatively late stages of the disease. The aim of the review was to analyze the main immunological mechanisms in the pathogenesis of ischemic stroke. The development of cerebrovascular pathology is accompanied by leukocytosis in combination with relative lymphopenia, suppression of the T-cell link of the immune system (a decrease in mature CD3 +, immunoregulatory CD4 +, cytotoxic CD8 + T-lymphocytes) and activation of the humoral immune response with an increase of B - lymphocytes (CD19 +, CD20 +), IgA, M, G in blood. The severity of immunological disorders may depend on the severity of neurological symptoms, size and localization of the focus of cerebral infarction. Therefore, immunomodulation in the acute period can provide neuroprotection and open up a new approach to the treatment of ischemic brain damage.

Key words: ischemic stroke, immune system, immune status, cellular and humoral immunity.

For citation. Molchanova E.E., Reshetnikova L.K. Immunological mechanisms in the pathogenesis of ischemic stroke. *Amur Medical Journal*. 2022. no.2. pp. 17-24.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_17

ишемии [44], обеспечивают нейропротекцию и стимулируют нейрогенез, рост и миелинизацию аксонов, синаптогенез и ангиогенез [28, 35]. Наряду с периферической кровью существенным резервуаром моноцитов является селезенка. В эксперименте количество про- и противовоспалительных моноцитов в остром периоде инсульта в селезенке значительно снижается, что ассоциировано с возрастанием моноцитов в мозговой паренхиме [36]; также отмечено повреждающее действие T-лимфоцитов, которое не связано с антигенной специфичностью [31, 37]. Особенная роль отводится CD8 + - цитотоксическим T-клеткам, оказывающим нейродеструктивный эффект через продукцию ИФН- γ и высвобождение перфорина [17]. Данный эффект не связан с адаптивным иммунным ответом, который при инсульте сопровождается высвобождением большого количества аутоантигенов. Но на фоне повышенного содержания провоспалительных цитокинов индуцируется развитие адаптивных клеточных и гуморальных иммунных реакций [47]. Адаптивный иммунный ответ развивается как аутоиммунный и сопровождается появлением на периферии сенсibilизированных к мозговым нейронам аутореактивных T-лимфоцитов [32]. В-клетки участвуют в формировании специфических антител к антигенам ЦНС [16]. Отмечено, что количество CD19+ лимфоцитов (В-клетки) прямо коррелирует с положительным неврологическим восстановлением [46].

Подавление постишемического воспаления осуществляется с участием плейотропных цитокинов TGF- β и IL-10, которые обладают в том числе нейропротективным действием [18, 27]. В подавлении постишемического воспаления и в обеспечении процессов восстановления и ремоделирования поврежденной нервной ткани играют роль метаболиты арахидоновой кислоты и Омега-3, резолвины и протектины, ростовые факторы, металлопротеиназы, продуцируемые макрофагами, нейронами и другими клетками [45].

Иммунологические нарушения наблюдаются не только в мозговой ткани, но затрагивают также кровь, костный мозг, селезенку и другие лимфоидные органы [21, 41]. ИИ, как в экспериментальных моделях, так и в организме человека, вызывает развитие системной воспалительной реакции, о чем свидетельствует быстрый (в течение часов) рост числа лейкоцитов периферической крови и усиление экспрессии генов провоспалительных медиаторов [22, 42].

Среди множества нейроиммунологических процессов вследствие острой ишемии головного мозга, включающих активацию микроглии, инвазию лейкоцитов в мозг и секрецию провоспалительных факторов, лимфоциты идентифицированы как ключевая популяция лейкоцитов, стимулирующая нейровоспалительный ответ и способствующая исходу инсульта. Ряд исследований показал, что субпопуляции провоспалительных лимфоцитов ухудшают исход инсульта и подавление их проникновения в поврежденный мозг является нейропротекторным. В отличие от эффекторных функций провоспалительных лимфоцитов, регуляторные T-клетки вовлечены в поддержание иммунного гомеостаза и были охарактеризованы как ограничивающие активность иммунного ответа [38].

Иммунопатологические механизмы в постинсультном периоде. Поврежденные клетки

мозга посылают сигналы опасности в кровоток, что приводит к активации системного иммунитета, вслед за этим следует глубокая иммунодепрессия, которая приводит к инфекционным осложнениям. Ишемическое повреждение головного мозга вовлекает в иммунный ответ как врожденный, так и адаптивный иммунитет. В дальнейшем формируется так называемый постинсультный иммунитет. Организм в целом также страдает от инсульта, изменения в системных лимфоцитарных органах влияют на постинсультные инфекции, в том числе имеет значение кишечная микрофлора [33]. Значительная иммунодепрессия, развивающаяся у пациентов через несколько дней после инсульта, характеризуется лимфопенией, повышением активности противовоспалительных цитокинов и атрофией селезенки. Иммуносупрессия может объяснить высокую частоту системных инфекций, высокие показатели пневмонии, такие инфекции могут ухудшать неврологические исходы и повышать смертность [24].

Постинсультная иммуносупрессия, вероятно, опосредована катехоламинами и стероидами, высвобождаемыми при симпатической активности после инсульта. Уровни кортизола и катехоламинов в сыворотке коррелируют с восприимчивостью к инфекциям после инсульта [34].

Активация врожденного иммунитета после инсульта создает основу для адаптивного иммунного ответа, направленного против антигенов головного мозга [34]. Таким образом, в отношении специфического иммунного ответа предположить вовлечение в патогенез также аутоиммунных механизмов [1, 14]. Одним из основных аутоиммунных процессов в патогенезе инсульта является повреждение эндотелия сосудистой стенки, которое происходит при участии иммунных факторов и связано с оседанием иммунных комплексов на внутренней поверхности сосудов [1]. Образование аутоантител к ДНК в остром периоде ИИ происходит в результате интенсивных деструктивных процессов в головном мозге, сопровождающихся клеточным распадом, нарушением гомеостатических процессов ткани, причем, эти показатели коррелируют с тяжестью патологического процесса и степенью регресса неврологического дефекта. Чем выше уровень антител к ДНК, тем более выражен неврологический дефицит [4].

Многие механизмы ИС играют разнонаправленную роль, периодически переключаясь между полезными и вредными фенотипами. Постинсультная иммуносупрессия безусловно увеличивает риск инфекционных осложнений, но, с другой стороны, служит защитой ЦНС от действия адаптивных иммунных реакций и развития аутоиммунных, т.е. ограничивает развитие аутоиммунитета [40].

Литературные данные о параметрах иммунного статуса при цереброваскулярной патологии свидетельствуют, что ее развитие сопровождается лейкоцитозом в сочетании с относительной лимфопенией, угнетением Т-клеточного звена иммунной системы (снижение зрелых CD3+, иммунорегуляторных CD4+, цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов) и активацией гуморального иммунного ответа с увеличением содержания в крови В-лимфоцитов (CD19+, CD20+), IgA, M, G и циркулирующих иммунных комплексов [7, 8, 9, 11.]. Изменение гуморального звена иммунитета в острейшем

периоде ИИ в одном из исследований были представлены высоким уровнем IgM, а у 33% больных был значительно снижен уровень IgG, что можно расценивать как проявление иммунодефицитного состояния [5]. Исследования ученых показали, что иммунологическими особенностями острого периода ИИ является бурное развитие активационных процессов в лимфоцитах, что сопровождается увеличением содержания лимфоцитарных маркеров активации CD7+, CD16+, CD25+, CD95+, CD54+, CD38+ [14].

Выраженность иммунных нарушений в зависимости от тяжести ИИ. В литературе обсуждалась связь степени иммунологических нарушений с тяжестью инсульта. Более выраженная степень лимфопении, уменьшение показателей Т-звена иммунитета (Т-лимфоциты, Т-хелперы) и активация гуморального ответа (увеличение уровня IgA и циркулирующих иммунных комплексов) отмечались при крайне тяжелом течении [12]. В другом исследовании уровни лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+) и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+) и (CD 8+) были достоверно ($p < 0,05$) ниже при средней и тяжелой степени инсульта по сравнению с группой больных с легким течением, а анализ показателей гуморального звена существенной разницы в содержании В-лимфоцитов и иммуноглобулинов в зависимости от степени тяжести ИИ не показал [8, 9]. Показатели иммунного статуса коррелировали с функциональным исходом: чем тяжелее степень инвалидизации (3–4-я степень по шкале Рэнкина), тем ниже уровни Т-лимфоцитов, Т-хелперов, IgM и выше IgA [7]. У больных с более выраженной степенью тяжести выявляются низкие уровни антител к энцефалитогенному протеину, в то время как высокие уровни антител к этому белку обнаруживаются у пациентов с более легким неврологическим дефицитом, что свидетельствует об участии нейроспецифических антител в развитии заболевания [12]. Белки головного мозга обнаруживаются в спинномозговой жидкости и крови пациентов с инсультом, и их концентрация связана со степенью повреждения головного мозга. Продукция антител против мозговых антигенов после инсульта предполагает активацию гуморального иммунного ответа на повреждение головного мозга [47].

В исследовании, проведенном А. Нуг с соавторами [30], основным фактором, определяющим развитие лимфоцитопении, в основном за счет натуральных киллеров (NK), в 1-й и 4-й дни после инсульта, был объем инфаркта, явившийся независимым ранним предиктором развития инфекций дыхательных путей. При больших размерах очага (более 15 мм в диаметре) отмечалась более выраженная лимфоцитопения ($p < 0,05$), а также снижение абсолютных и относительных значений субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+) и (CD 8+) ($p < 0,005$), тогда как на показатели гуморального звена иммунитета размеры очага инфаркта воздействия не оказали [8, 9]. Однако в другом исследовании статистически значимой связи между объемом очага инфаркта и содержанием Т-лимфоцитов после инсульта обнаружено не было [25].

О связи параметров иммунного ответа с локализацией очага ишемии в остром периоде ИИ свидетельствует тот факт, что при левополушарном инфаркте наблюдается относительное уменьшение показателей Т-клеточного звена иммунной системы, а для правосторонней локализации ха-

актерно уменьшение количества НК-клеток [12]. Н.М. Ребенко [12] получены и гендерные отличия в характеристиках иммунного ответа: левосторонняя локализация очага ишемии у мужчин сопровождается угнетением показателей Т-клеточного звена к концу острого периода ИИ, у женщин при этом отмечается активация макрофагального звена. Правосторонняя локализация очага ишемии у женщин сопряжена с супрессией показателей В-клеточного звена ИС при сравнении с показателями в ранние сроки заболевания [12].

Развивающиеся в периферической крови постинсультных пациентов лимфоцитопения и дисфункция моноцитов отражают клинически значимое ухудшение механизмов защиты от бактерий и связаны с повышенным риском инфекционных осложнений после инсульта, а гормоны стресса являются важными медиаторами индуцированной инсультом иммуносупрессии [49]. Сочетание признаков дисрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета могут предрасполагать к развитию осложнений, связанных как с иммуносупрессией, так и с аутоиммунными реакциями [5, 11].

Обсуждение вопросов иммуномодулирующей терапии при ИИ. В эпоху устойчивости к антибиотикам все большее значение приобретает разработка лекарств, которые могли бы укрепить защиту пациента от постинсультной терапии [40]. В нескольких рандомизированных исследованиях изучалось профилактическое введение антибиотиков после инсульта для защиты пациентов от распространенных инфекций. Улучшает ли эта стратегия исходы после инсульта? Метаанализ этих результатов показал, что использование антибиотиков снижает уровень инфекций, но не смертность [34].

Необходимы более глубокие знания для создания и использования иммуномодулирующих препаратов для лечения ИИ. Также следует принимать во внимание сопутствующие заболевания пациента (гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др.), его фенотип, что может стать более важным предиктором эффективности, чем временной фактор [40].

Более раннее использование иммуномодуляции предполагает большую эффективность для сохранения нервных функций. Но до конца неизвестны интенсивность лекарственных воздействий, продолжительность и необходимость использования иммунодепрессантов и таргетной терапии [24].

В настоящее время тканевой активатор плазминогена тромболитического действия является единственным препаратом, одобренным FDA, используемым для лечения острого ИИ [50]. Терапия, модулирующая адаптивный иммунный ответ на инсульт (финголимод, ритуксимаб, натализумаб, терапия на основе Treg/Vreg), может быть использована в течение нескольких дней или недель, что придает им большую клиническую перспективу [40].

Существование ЦНС и ИС сложны и до конца не изучены. Врачи должны заблаговременно проводить мероприятия по коррекции факторов риска, используя антигипертензивную, антитромботическую, статинотерапию. Кроме того, вполне обосновано назначение статинов пациентам с острым инсультом. Необходимо учитывать тонкую грань между воздействиями на иммуно-

депрессию и опасностью увеличения аутоиммунного ответа против головного мозга. Сейчас нет четкого ответа на вопрос, может ли модуляция иммунного воспаления снизить риск инсульта, играет ли иммунитет определенную роль в функциональном восстановлении после инсульта и развитии деменции. Эти проблемы являются причиной поиска новых стратегий и лекарств для снижения тяжелого бремени инвалидизации и смертности от инсульта [34].

Иммунный фенотип ИИ можно представить таким образом: иммунное воспаление, иммунодепрессия, аутоиммунитет после острого периода против миелина, нейронов, кровеносных сосудов. Циркулирующие лейкоциты преодолевают ГЭБ и участвуют в воспалении в паренхиме головного мозга, приводя к микротромбозу [24].

Таким образом, данные проведенных исследований доказывают вовлечение ИС в сложный комплекс реакций, участвующих в патогенезе ИИ. Отклонение показателей иммунного статуса от нормальных величин, оказавшееся более выраженным при увеличении тяжести неврологической симптоматики и размеров очага инфаркта, может являться как косвенным признаком тяжести ИИ, так и угрозы присоединения инфекционных осложнений и возможности неблагоприятного исхода.

Следовательно, воспалительные механизмы в настоящее время могут рассматриваться в качестве одной из основных целей терапии инсульта [48], а подавление воспаления и иммуномодуляция обеспечивают нейропротекцию, открывая новый подход к лечению ишемического повреждения мозга [51]. В связи с этим оценка показателей иммунного статуса у постинсультных больных имеет огромное практическое значение в комплексе ранних реабилитационных мероприятий, а имеющаяся противоречивость литературных данных требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 360 с.2.
2. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. – СПб.: Фолиант, 2000. – 128 с.
3. Виленский Б.С. Соматические осложнения инсульта: профилактика и лечение // Неврологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 4-10.
4. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Роль антител к ДНК в прогнозировании течения ишемического инсульта // Юбилейная X Конференция «Нейроиммунология». – 2001. – Т. 2. – С. 49 (с. 223-297).
5. Жиринова И.Г., Козелькова Л.В., Максимова М.Ю., Ионова В.Г. Показатели клеточного и гуморального иммунитета в остром периоде ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 25-30.
6. Исмагилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания // Неврологический вестник. – 2005. – Т. XXXVII, № 1-2. – С. 67-76.
7. Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция // Медицинская Иммунология. – 2005. – Т.7, №1. – С. 57-62. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-1-57-62>.

8. Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 65. – С. 43-49. DOI: 10.12737/article_59acb7f9b8c771.07546251.
9. Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. Иммунологические нарушения в остром периоде ишемического инсульта и возможности их коррекции методами рефлексотерапии // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19, № 1. 2018. – С. 30-35. DOI: 10.12737/article_59acb7f9b8c771.07546251.
10. Никифорова (Постникова) Т.А., Песков С.А., Доронина О.Б. Анализ современного состояния клинико-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 72–80. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-6-72-80>.
11. Охтова Ф.Р. Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 29 с.
12. Ребенко, Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 24 с.
13. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 145-150. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-3-145-150>.
14. Солодовникова Ю.О., Торбинская И.Л., Сон А.С. Нейроиммунные изменения и их коррекция у больных в остром периоде ишемического инсульта // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 1(55). – С. 51-54.
15. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 424-427. Ссылка активна на 14.11.2020 URL: <http://www.fundamental-research.ru/article/view?id=30383>.
16. Bornstein N.M., Aronovich B., Korczyn A.D., Shavit S., Michaelson D.M., Chapman J. Antibodies to brain antigens following stroke // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56 (4). – P. 529-530. DOI: 10.1212/wnl.56.4.529.
17. Brait V.H., Jackman K.A., Walduck A.K., Selimidis S., Diep H., Mast A.E., Guida E., Broughton B.R.S., Drummond G.R., Sobey C.G. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived super-oxide // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 1306-1317. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.14.
18. Buisson A., Nicole O., Docagne F., Sartelet H., Mackenzie E.T., Vivien D. Up-regulation of a serine protease inhibitor in astrocytes mediates the neuroprotective activity of transforming growth factor β 1 // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12 (15). – P. 1683-1691. PMID: 9837858.
19. Cruz Y., Cantú-Saldaña K.A., Ibarra A. Immune System Involvement in the Degeneration, Neuroprotection, and Restoration after Stroke // *Ischemic Stroke – Updates*, Dr. Bernhard Schaller (Ed.), InTech, 2016. – P. 107-133. <http://dx.doi.org/10.5772/64318>.
20. Cuartero M.I., Ballesteros I., Moraga A., Nombela F., Vivanco J., Hamilton J.A., Corbí Á.L., Lizasoain I., Moro M.A. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone // *Stroke*, 2013. – Vol. 44 (12). – P. 3498-3508. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002470.
21. Denes A., McColl B.W., Leow-Dyke S.F., Chapman K.Z., Humphreys N.E., Grecis R.K., Allan S.M., Rothwell N.J. Experimental stroke-induced changes in the bone marrow reveal complex regulation of leukocyte responses // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 1036-1050. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.198.
22. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M., Hallenbeck J.M., del Zoppo G.J., Rothwell N.J., Tyrrell P.J., Hopkins S.J. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – Vol. 139 (1-2). – P. 93-101. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00134-6.
23. Emsley H.C., Smith C.J., Georgiou R.F., Vail A., Tyrrell P.J., Barberan E.M., Rothwell N.J., Hopkins S.J. Correlation of systemic inflammatory response with infarct volume in acute ischemic stroke patients // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36 (2). – P. 228-229. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000155197.88944.ac>.
24. Fu Y., Liu Q., Anrather J., Shi F-D. Immune Interventions in Stroke // *Nature Reviews Neurology* volume. – 2015 Sep. – Vol. 11 (9). – P. 524-535. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.144.
25. Haeusler K.G., Schmidt W.U., Fohring F., Meisel C., Helms T., Jungehulsing G.J., Nolte C.H., Schmolke K., Wegner B., Meisel A., Dirnagl U., Villringer A., Volk H.D. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 25 (1-2). – P. 50–58. DOI: 10.1159/000111499.
26. Hsieh F.-I., Chiou H.-Y. Stroke: morbidity, risk factors, and care in Taiwan // *Journal of Stroke*. – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 59–64. DOI: 10.5853/jos.2014.16.2.59.
27. Grilli M., Barbieri I., Basudev H., Brusa R., Casati C., Lozza G., Ongini E. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage // *Eur. J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 12 (7). – P. 2265-2272. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00090.x.
28. Hu X., Leak R.K., Shi J., Suenaga J., Gao Y., Zheng P., Chen J. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 56-64. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.207.
29. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (11). – P. 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
30. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N., Giese T., Lorenz A., Auffarth G., Liesz A., Veltkamp R. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 3226–3232. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557967.
31. Hurn P.D., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Kaler L.J., Vandenberg A.A., Offner H. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27 (11). – P. 1798-1805. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600482.
32. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 796-808. DOI: 10.1038/

nm.2399.

33. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol.130 (6). – P. 2777-2788. <https://doi.org/10.1172/JCI135530>.

34. Kamel H., Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications // *Arch Neurol.* – 2012. – Vol. 69 (5). – P. 576-581. doi: 10.1001/archneurol.2011.3590.

35. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., Alexander J.K., Donnelly D.J., Popovich P.G. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29 (43). – P. 13435-13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.

36. Kim E., Yang J., Beltran C.D., Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34 (8). – P. 1411-1419. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.101.

37. Kleinschnitz C., Schwab N., Kraft P., Hagedorn I., Dreykluft A., Schwarz T., Austriat M., Nieswandt B., Wiendl H., Stoll G. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation // *Blood.* – 2010. – Vol. 115 (8). – P. 3835-3842. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249078.

38. Liesz A., Kleinschnitz C. Regulatory T Cells in Post-stroke Immune Homeostasis // *Translational Stroke Research.* – 2016 Aug. – Vol. 7 (4). – P. 313-321. DOI: 10.1007/s12975-016-0465-7.

39. Lopes Pinheiro M.A., Kooij G., Mizee M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R., Schwaninger M., Engelhardt B., de Vries H.E. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862 (3). – P. 461-471. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.018.

40. Malone K., Amu S., Moore A. C., Waeber C. The immune system and stroke: from current targets to future therapy // *Immunology & Cell Biology.* – 2019. – Vol. 97 (1). – P. 5-16. <https://doi.org/10.1111/imcb.12191>.

41. Meisel C., Schwab J., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6 (10). – P. 775-786. doi: 10.1038/nrn1765.

42. Offner H., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – Vol. 26 (5). – P. 654-665. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600217. 43. Qin X., Akter F., Qin L., Cheng J., Guo M., Yao S., Jian Z., Liu R., Wu S. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 689. doi: 10.3389/fimmu.2020.00689.

44. Schilling M., Besselmann M., Muller M., Strecker J.K., Ringelstein E.B., Kiefer R. Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice // *Exp. Neurol.* – 2005. – Vol. 196 (2). – P. 290-297. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.08.004.

45. Spite M., Serhan C.N. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (10). – P.

1170-1184. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223883.

46. Urra X., Cervera A., Villamor N., Planas A.M., Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 158 (3). – P. 1174-1183. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.014.

47. Urra X., Miró F., Chamorro A., Planas A.M. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke [Электронный ресурс] // *Front Cell Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 278. Ссылка активна на 17.08.2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fn-cel.2014.00278/full>

48. Veltkamp R., Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke // *Neurotherapeutics.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 791-800. doi: 10.1007/s13311-016-0458-y. 49. Vogelgesang A., Becker K. J., Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129 (1). – P. 1-12. DOI: 10.1111/ane.12165.

50. Vogelgesang A., Witt C., Heuer C., Schulze J., Gellrich J., Sarnowski B, Langner S., Dressel A., Ruhnau J.. Clinical Improvement Following Stroke Promptly Reverses Post-stroke Cellular Immune Alterations // *Front. Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 414. DOI: 10.3389/fneur.2019.00414.

51. Wang J., Zhang B., Yang G. Ischemic Stroke and Immune Reaction // *Chinese Journal of Stroke.* – 2013. – Vol. 4. – P. 316-321.

52. Waje-Andreassen U., Krakenes J., Ulvestad E., Thomassen L., Myhr K.M., Aarseth J., Vedeler C.A. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke // *Acta Neurol. Scand.* – 2005. – Vol. 111 (6). – P. 360-365. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00416.x.

53. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Prog. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 142. – P. 23-44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.

54. Xu X., Jiang Y. The Yin and Yang of Innate Immunity in Stroke // *BioMed Research International.* – Vol. 2014, Article ID 807978, 8 pp. Ссылка активна на 17.08.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877133/> <http://dx.doi.org/10.1155/2014/807978>.

References

1. Bakunc G.O. Endogennyye faktory cerebral'nogo insulta. – M.: GJeOTAR-Media, 2011. – 360 p. (in Russian).

2. Vilenskij B.S. Oslozhneniya insulta: profilaktika i lechenie. – SPb.: Foliant, 2000. – 128 p. (in Russian).

3. Vilenskij B.S. Somaticheskie oslozhneniya insulta: profilaktika i lechenie // *Nevrologicheskij zhurnal.* – 2003. – № 3. – P. 4-10. (in Russian).

4. Zhdanov G.N., Gerasimova M.M. Rol' antitel k DNK v prognozirovani techeniya ishemicheskogo insulta // *YUbilejnaya X Konferenciya "Nejroimmunologiya".* – 2001. – T. 2. – P. 49 (p. 223-297). (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-2005-1-57-62.

5. Zhirnova I.G., Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Varakin Yu.Ja., Bolotova T.A. Immunological changes in acute ischemic stroke // *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii.* – 2012. – T. 6. № 3. – P. 25-30. (in Russian).

6. Ismagilov M.F. Ishemicheskij mozgovoj insult: terminologiya, epidemiologiya, principy diagnostiki, patogeneticheskie podtipy, terapiya ostrogo perioda zabolevaniya // *Nevrologicheskij vestnik.* – 2005. – T. XXXVII, № 1-2. – P. 67-76. (in Russian).

7. Kashayeva L.N., Karzakova L.M., Saperov V.N. Im-

- mune status and its correction in cerebral stroke // *Med. Immunol.* – 2005. – Vol.7. – № 1. – P. 57-62 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-1-57-62>.
8. Molchanova E.E., Reshetnikova L.K. Features of the immune status of patients in the acute period of ischemic stroke // *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* – 2017. – № 65. – P. 43-49. (in Russian). DOI: 10.12737/article_59acb7f9b8c771.07546251.
9. Molchanova E.E., Reshetnikova L.K. Immunological disorders in the acute period of ischemic stroke and the possibility of their correction by reflexotherapy // *Allergology and Immunology.* – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 30-35. (in Russian). DOI: 10.12737/article_59acb7f9b8c771.07546251.
10. Nikiforova (Postnikova) T.A., Peskov S.A., Doronina O.B. Analysis of the modern status of clinical and experimental data about interaction between nervous and immune systems // *Bulletin of Siberian Medicine.* – 2014. – Vol.13(6). – P. 72-80. (In Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-6-72-80>.
11. Ohtova F.R. Ischemic stroke and indices of cellular and humoral immunity (clinical and immunological study): abstract of the cand. of med. scien. thesis.. Moscow, 2014. – 29 p. (In Russian).
12. Rebenko N.M. Clinical and immunological features in patients in the acute period of ischemic stroke: abstract of the cand. of med. scien. thesis. Novosibirsk, 2004. – 24 p. (In Russian).
13. Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. The basic mechanisms of interaction nervous and immune systems. Clinico-experimental data // *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik.* – 2014. – № 3. – P. 145-150. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-3-145-150>.
14. Solodovnikova Yu.O., Torbinskaya I.L., Son A.S. Neuroimmune changes and their correction in patients in the acute period of ischemic stroke // *International neurological journal.* – 2013. – №. 1 (55). – P. 51-54. (in Russian)
15. Starodubceva O.S., Begicheva S.V. Analysis of the incidence of stroke using information technology // *Fundamental'nye issledovaniya.* – 2012. – Vol. 8-2. – P. 424-427. (in Russian) Ссылка активна на 14.11.2020 URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>
16. Bornstein N.M., Aronovich B., Korczyn A.D., Shavit S., Michaelson D.M., Chapman J. Antibodies to brain antigens following stroke // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56 (4). – P. 529-530. DOI: 10.1212/wnl.56.4.529.
17. Brait V.H., Jackman K.A., Walduck A.K., Selimidis S., Diep H., Mast A.E., Guida E., Broughton B.R.S., Drummond G.R., Sobey C.G. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived super-oxide // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 1306-1317. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.14.
18. Buisson A., Nicole O., Docagne F., Sartelet H., Mackenzie E.T., Vivien D. Up-regulation of a serine protease inhibitor in astrocytes mediates the neuroprotective activity of transforming growth factor β 1 // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12 (15). – P. 1683-1691. PMID: 9837858.
19. Cruz Y., Cantú-Saldaña K.A., Ibarra A. Immune System Involvement in the Degeneration, Neuroprotection, and Restoration after Stroke // *Ischemic Stroke – Updates*, Dr. Bernhard Schaller (Ed.), InTech, 2016. – P. 107-133. <http://dx.doi.org/10.5772/64318>.
20. Cuartero M.I., Ballesteros I., Moraga A., Nombela F., Vivancos J., Hamilton J.A., Corbí Á.L., Lizasoain I., Moro M.A. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone // *Stroke*, 2013. – Vol. 44 (12). – P. 3498-3508. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002470.
21. Denes A., McColl B.W., Leow-Dyke S.F., Chapman K.Z., Humphreys N.E., Grecis R.K., Allan S.M., Rothwell N.J. Experimental stroke-induced changes in the bone marrow reveal complex regulation of leukocyte responses // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 1036-1050. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.198.
22. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M., Hallenbeck J.M., del Zoppo G.J., Rothwell N.J., Tyrrell P.J., Hopkins S.J. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – Vol. 139 (1-2). – P. 93-101. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00134-6.
23. Emsley H.C., Smith C.J., Georgiou R.F., Vail A., Tyrrell P.J., Barberan E.M., Rothwell N.J., Hopkins S.J. Correlation of systemic inflammatory response with infarct volume in acute ischemic stroke patients // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36 (2). – P. 228-229. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000155197.88944.ac>.
24. Fu Y., Liu Q., Anrather J., Shi F-D. Immune Interventions in Stroke // *Nature Reviews Neurology* volume. – 2015 Sep. – Vol. 11 (9). – P. 524-535. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.144.
25. Haeusler K.G., Schmidt W.U., Fohring F., Meisel C., Helms T., Jungehulsing G.J., Nolte C.H., Schmolke K., Wegner B., Meisel A., Dirnagl U., Villringer A., Volk H.D. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 25 (1-2). – P. 50–58. DOI: 10.1159/000111499.
26. Hsieh F.-I., Chiou H.-Y. Stroke: morbidity, risk factors, and care in Taiwan // *Journal of Stroke.* – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 59–64. DOI: 10.5853/jos.2014.16.2.59.
27. Grilli M., Barbieri I., Basudev H., Brusa R., Casati C., Lozza G., Ongini E. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage // *Eur. J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 12 (7). – P. 2265-2272. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00090.x.
28. Hu X., Leak R.K., Shi J., Suenaga J., Gao Y., Zheng P., Chen J. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 56-64. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.207.
29. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43 (11). – P. 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
30. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N., Giese T., Lorenz A., Auffarth G., Liesz A., Veltkamp R. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (10). – P. 3226–3232. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557967.
31. Hurn P.D., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Kaler L.J., Vandenbark A.A., Offner H. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27 (11). – P. 1798-1805. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600482.
32. Iadecola C., Anrather J. The immunology of

- stroke: from mechanisms to translation // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 17 (7). – P. 796-808. DOI: 10.1038/nm.2399.
33. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol.130 (6). – P. 2777-2788. <https://doi.org/10.1172/JCI135530>.
34. Kamel H., Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications // *Arch Neurol.* – 2012. – Vol. 69 (5). – P. 576-581. doi: 10.1001/archneurol.2011.3590.
35. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., Alexander J.K., Donnelly D.J., Popovich P.G. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29 (43). – P. 13435-13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.
36. Kim E., Yang J., Beltran C.D., Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34 (8). – P. 1411-1419. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.101.
37. Kleinschnitz C., Schwab N., Kraft P., Hagedorn I., Dreykluft A., Schwarz T., Austi-nat M., Nieswandt B., Wiendl H., Stoll G. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation // *Blood.* – 2010. – Vol. 115 (8). – P. 3835-3842. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249078 .
38. Liesz A., Kleinschnitz C. Regulatory T Cells in Post-stroke Immune Homeostasis // *Translational Stroke Research.* – 2016 Aug. – Vol. 7 (4). – P. 313-321. DOI: 10.1007/s12975-016-0465-7.
39. Lopes Pinheiro M.A., Kooij G., Mizee M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R., Schwaninger M., Engelhardt B., de Vries H.E. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862 (3). – P. 461-471. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.018.
40. Malone K., Amu S., Moore A. C., Waeber C. The immune system and stroke: from current targets to future therapy // *Immunology & Cell Biology.* – 2019. – Vol. 97 (1). – P. 5-16. <https://doi.org/10.1111/imcb.12191>.
41. Meisel C., Schwab J., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6 (10). – P. 775-786. doi: 10.1038/nrn1765.
42. ffner H., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – Vol. 26 (5). – P. 654-665. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600217.
43. Qin X., Akter F., Qin L., Cheng J., Guo M., Yao S., Jian Z., Liu R. , Wu S. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 689. doi: 10.3389/fimmu.2020.00689.
44. Schilling M., Besselmann M., Muller M., Strecker J.K., Ringelstein E.B., Kiefer R. Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice // *Exp. Neurol.* – 2005. – Vol. 196 (2). – P. 290-297. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.08.004.
45. Spite M., Serhan C.N. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (10). – P. 1170-1184. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223883.
46. Urra X., Cervera A., Villamor N., Planas A.M., Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 158 (3). – P. 1174-1183. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.014.
47. Urra X., Miró F., Chamorro A., Planas A.M. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke [Электронный ресурс] // *Front Cell Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 278. Ссылка активна на 17.08.2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2014.00278/full>
48. Veltkamp R., Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke // *Neurotherapeutics.* – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 791-800. doi: 10.1007/s13311-016-0458-y.
49. Vogelgesang A., Becker K. J., Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129 (1). – P. 1-12. DOI: 10.1111/ane.12165.
50. Vogelgesang A., Witt C., Heuer C., Schulze J., Gellrich J., Sarnowski B, Langner S., Dressel A., Ruhnau J.. Clinical Improvement Following Stroke Promptly Reverses Post-stroke Cellular Immune Alterations // *Front. Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 414. DOI: 10.3389/fneur.2019.00414.
51. Wang J., Zhang B., Yang G. Ischemic Stroke and Immune Reaction // *Chinese Journal of Stroke.* – 2013. – Vol. 4. – P. 316-321.
52. Waje-Andreassen U., Krakenes J., Ulvestad E., Thomassen L., Myhr K.M., Aarseth J., Vedeler C.A. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke // *Acta Neurol. Scand.* – 2005. – Vol. 111 (6). – P. 360-365. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00416.x.
53. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Prog. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 142. – P. 23-44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
54. Xu X., Jiang Y. The Yin and Yang of Innate Immunity in Stroke // *BioMed Research International.* – Vol. 2014, Article ID 807978, 8 pp. Ссылка активна на 17.08.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877133/> <http://dx.doi.org/10.1155/2014/807978>.

Статья поступила в редакцию 08.06.2022.; принята после рецензирования 18.06.2022; принята к печати 21.06.2022.

Координаты для связи

Молчанова Елена Евгеньевна, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрав России, д-р мед. наук. Автор, ответственный за переписку: e-mail: helendok@mail.ru

Решетникова Лариса Константиновна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрав России, канд. мед. наук. E-mail: larmed57@mail.ru

УДК: 616-06: 616.24-036.12+ 578.834.11

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО
ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ****Введение**

Несмотря на общемировую тенденцию к снижению количества больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) ослаблять внимание к данной проблеме не представляется возможным, поскольку ежедневно в Российской Федерации выявляется более 2 тысяч новых случаев НКИ. Так, по официальным оперативным данным правительства Российской Федерации, за 26.06.22 выявлено 2540 случаев, из них госпитализировано 1425 человек. Наиболее уязвимой группой по течению НКИ и риску неблагоприятного прогноза инфекции являются коморбидные пациенты. К таким сопутствующим состояниям относится хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

ХОБЛ – это заболевание, характеризующееся прогрессирующим падением функции внешнего дыхания, как правило, с эпизодами обострений и развитием внереспираторных осложнений [6]. Несмотря на низкую распространенность ХОБЛ среди заболевших НКИ, согласно литературным данным, риск тяжелого течения инфекции при наличии ХОБЛ увеличивается в 5,69 раз

[5, 8]. Вероятно, это связано с общностью взаимоотношающихся патогенетических механизмов между НКИ и ХОБЛ, такими, как повышенная экспрессия гена ангиотензин-превращающего фермента-2 в дыхательных путях, снижение противовирусной защиты, сосудистая эндотелиопатия, высокая вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции [10].

На сегодняшний день в литературе встречаются данные о прогностических факторах НКИ вне зависимости от наличия сопутствующей патологии у пациента. Так, по результатам исследовательской работы Т.В. Малинка и соавт. (2021), к основным предикторам тяжелого течения НКИ относятся температура тела, уровень нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, С-реактивный белок (СРБ), уровень тромбоцитов и лимфоцитов в периферической крови [4]. К предикторам высокого риска летальности относятся высокое содержание Д-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, сердечный тропонин [7]. Между тем, имеются лишь единичные исследования о наличии взаимосвязи между этими биомаркерами и патофизиологией НКИ.

Учитывая скудность литературных данных о прогнозе НКИ у больных ХОБЛ, нами была поставлена цель: оценить риск неблагоприятного течения НКИ у больных ХОБЛ с учетом лабораторных параметров и коморбидности.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 27 историй больных ХОБЛ с НКИ, пролеченных в инфекционном госпитале ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» в возрасте 49 – 75 лет, преимущественно – мужчин (81,5%). Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с регламентирующими федеральными документами [6]. Учитывая

Резюме. В статье представлены результаты ретроспективного анализа 27 историй болезни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и новой коронавирусной инфекцией (НКИ), пролеченных в инфекционном госпитале, с целью оценки риска неблагоприятного течения НКИ у больных ХОБЛ с учетом лабораторных параметров и коморбидности. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=12) – больные ХОБЛ и НКИ с благоприятным течением инфекции; 2-я группа (n=15) – больные ХОБЛ и НКИ с неблагоприятным течением инфекции. Для оценки вероятности развития неблагоприятного течения НКИ были проанализированы исходные лабораторные показатели: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, Д-димер, ферритин; газовый и электролитный состав крови (SO_2 , pCO_2 и pO_2 , K^+ , лактат). В ходе исследования установлено, что в обследуемой когорте преобладали пациенты с ХОБЛ средней степени тяжести бронхиальной обструкции и смешанным клиническим фенотипом. В 74,1% случаев пациенты, страдающие ХОБЛ, имели 2 и более сопутствующих заболевания, при этом таких больных во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе ($F = 0,037$; $p < 0,05$). Межгрупповой анализ лабораторных показателей показал, что СРБ во 2-й группе был в 2,14 раза выше, чем в 1-й группе. Также выявлено, что риск наличия высокого уровня СРБ во 2-й группе на 39% выше, чем в 1-й группе ($OR = 1,94$; $p < 0,05$). Уровень SO_2 во 2-й группе был достоверно ниже ($p < 0,05$), а вероятность выявления повышенного лактата венозной крови выше ($p > 0,05$), чем в 1-й группе. Риск высокого содержания ферритина (> 500 мкг/л) у пациентов 2-й группы в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы ($OR = 2,29$; $p < 0,05$).

Таким образом, к группе высокого риска неблагоприятного течения НКИ у больных ХОБЛ следует отнести пациентов, имеющих 2 и более коморбидных состояния с уровнем сывороточного СРБ > 50 мг/л, концентрацией лактата венозной крови > 2 ммоль/л и ферритина > 500 мкг/л, что может служить для врачей-клиницистов вспомогательным инструментом комплексной оценки неблагоприятного прогноза инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, неблагоприятное течение, относительный риск.

Для цитирования. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Оценка риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 25-28. DOI:10.22448/23115068_2022_2_25

сложность дифференциации клинических различий между обострением ХОБЛ и НКИ, критерием включения было только стабильное течение ХОБЛ. НКИ подтверждена лабораторно у 100% пациентов с обнаружением РНК вирус SARS-CoV-2/SARS-CoV методом полимеразно-цепной реакции (прибор ROTOR-GENE Q т/с «Вектор-ПЦРrv-2019-пCov-RG»). Полученная выборка пациентов была разделена на две группы: 1-я группа (n = 12) – больные ХОБЛ и НКИ с благоприятным течением инфекции (без осложнений и проведения реанимационных мероприятий); 2-я группа (n = 15) – больные ХОБЛ и НКИ с неблагоприятным течением инфекции (осложнения, требующие реанимационных мероприятий; летальный исход).

Для оценки вероятности развития неблагоприятного течения НКИ были проанализированы исходные лабораторные показатели: СРБ (мг/л), фибриноген (г/л), Д-димер (нг/мл), ферритин (мкг/л); газовый состав крови (sO₂ (%), pCO₂ и pO₂ в мм.рт.ст.); электролиты венозной крови – K⁺, лактат (Lac), единица измерения ммоль/л.

Статистическая обработка проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Russia). Описательные статистики приведены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнительный анализ переменных проведен с соблюдением закона о нормальности распределения признака. Для относительных частот ДИ вычислен с помощью таблицы упорядоченных рангов. Сравнение частот бинарных признаков проведено путем построения таблиц сопряженности с расчетом двустороннего F-критерия (Фишера), относительного риска, отношения шансов. Корреляционный анализ проведен методом Спирмэна (R) или Пирсона (r) в зависимости от

результатов проверки распределения признака на нормальность. Различия принимались достоверными при p < 0,05 или при интервале ДИ, не включающего единицу.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что у 51,9% пациентов имелась ХОБЛ средней степени тяжести бронхиальной обструкции (95% ДИ [0,31;0,71]), у 44,4% – тяжелой степени тяжести (95% ДИ [0,26;0,65]). Среди клинических фенотипов ХОБЛ преобладал смешанный фенотип (относительная частота 0,70 и 95% ДИ [0,49; 0,86]). В структуре коморбидных состояний лидирующие позиции занимают гипертоническая болезнь (77,8%), ишемическая болезнь сердца (59,2%), сахарный диабет (11,1%). Следует указать, что в 74,1% случаев пациенты, страдающие ХОБЛ, имели 2 и более сопутствующих заболеваний, при этом таких больных во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе (F = 0,037; p < 0,05).

Межгрупповой анализ лабораторных показателей активности системного воспаления (таблица 1), повышение которых характерно для ХОБЛ вне зависимости от фазы течения [3], показал, что СРБ во 2-й группе был в 2,14 раза выше, чем в 1-й группе, и составил 42,20 [34,52; 82,59] мг/л против 19,75 [11,78; 45,10] мг/л (p < 0,05).

Содержание фибриногена во 2-й группе было выше на 14,4%, чем в 1-й группе, тем не менее, статистически значимой разницы между группами не установлено (p > 0,05).

Учитывая данные российских исследователей, показывающих, что содержание СРБ >50 мг/л является прогностическим фактором развития цитокинового шторма при НКИ [1], в работе проанализировано количество лиц в 1-й и 2-й группах, имеющих СРБ > 50 мг/л. Оказалось,

ASSESSMENT OF THE RISK OF ADVERSE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract. This article presents the results of a retrospective analysis of 27 histories of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and new coronavirus infection (NCI) patients treated in an infectious diseases hospital in order to assess the risk of an unfavorable course of NCI in COPD patients, taking into account laboratory parameters and comorbidity. The patients were divided into two groups: group 1 (n = 12) - patients with COPD and NCI with a favorable course of infection; group 2 (n = 15) - patients with COPD and NCI with an unfavorable course of infection. To assess the likelihood of developing an unfavorable course of NCI the initial laboratory parameters were analyzed: C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, ferritin; gas and electrolyte composition of blood (sO₂, pCO₂ and pO₂, K⁺, lactate). The study found that patients with COPD of moderate bronchial obstruction and a mixed clinical phenotype dominated the study cohort. In 74.1% of cases, patients with COPD had 2 or more concomitant diseases, while there were significantly more such patients in group 2 than in group 1 (F = 0.037; p < 0.05).

Inter-group analysis of laboratory parameters showed that CRP in the 2nd group was 2.14 times higher than in the 1st group. It was also found that the risk of a high level of CRP in the 2nd group was 39% higher than in the 1st group (RR = 1.94; p < 0.05). The level of SaO₂ in the 2nd group was significantly lower (p < 0.05), and the probability of revealing elevated Lac in venous blood was higher (p > 0.05) than in the 1st group. The risk of high ferritin content (> 500 µg/l) in patients of the 2nd group was 2 times higher than in patients of the 1st group (RR = 2.29; p < 0.05).

Thus, the high-risk group of unfavorable course of NCI in COPD patients includes persons with 2 or more comorbid conditions, with serum CRP > 50 mg/l, venous blood Lac > 2 mmol/l and ferritin > 500 mcg/l which can serve as an auxiliary tool for clinicians to comprehensively assess the unfavorable prognosis of infection.

Key words: new coronavirus infection, chronic obstructive pulmonary disease, unfavorable course, relative risk.

For citation. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Assessment of the risk of adverse course of a new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Amur Medical Journal*. 2022. no. 2. pp. 25-28. DOI:10.22448/23115068_2022_2_25

Таблица 1. Лабораторные показатели сыворотки крови в группах больных в зависимости от течения НКИ (Ме [95%ДИ])

Показатели	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=15)	p
СРБ, мг/л	19,75 [11,78; 45,10]	42,20 [34,52; 82,59]	< 0,05
Фибриноген, г/л	2,86 [2,24; 4,71]	3,33 [2,83; 3,76]	> 0,05
Д-димер, нг/мл	633,00 [478; 910,21]	844,00 [571,54; 1276,44]	> 0,05
Ферритин, мкг/л	209,00 [111,25; 336,15]	502,00 [304,93; 507,76]	< 0,05
pCO ₂ , мм рт. ст.	44,10 [33,37; 65,74]	42,0500 [29,43; 52,89]	> 0,05
pO ₂ , мм рт. ст.	29,2 [22,74; 37,03]	28,20 [20,81; 40,10]	> 0,05
SpO ₂ , %	94 [92; 95]	90 [85; 93]	> 0,05
K ⁺ , ммоль/л	4,15 [3,22; 4,72]	3,75 [3,30; 4,05]	> 0,05
Лас, ммоль/л	1,54 [1,21; 1,87]	2,10 [1,68; 2,42]	< 0,05

что во 2-й группе таких лиц достоверно больше, чем в 1-й группе ($F = 0,036$; $p < 0,05$), при этом риск выявления высокого уровня СРБ во 2-й группе на 39% выше, чем в 1-й группе ($OR = 1,94$; $p < 0,05$).

Оценка параметров газового состава крови и электролитов выявила, что уровень SaO₂ во 2-й группе был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. Также установлена обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы со степенью тяжести НКИ ($R = 0,59$, $p < 0,05$).

Следует отметить, что межгрупповой анализ электролитного состава крови выявил повышение уровня Лас венозной крови во 2-й группе выше 2 ммоль/л, что соответствует критериям тяжелого течения НКИ, согласно положениям Временных методических рекомендаций о профилактике и лечении НКИ (Версия 15, от 22.02.22) [2]. Также уровень Лас во 2-й группе оказался достоверно выше медианы 1-й группы ($p < 0,05$). При этом вероятность выявления повышенного Лас венозной крови у пациентов 2-й группы выше, чем в 1-й группе, хотя недостоверно ($OR = 4,5$; $p > 0,05$).

Обнаружено, что содержание в крови Д-димера было выше нормальных значений в обеих группах, при этом достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Учитывая широкий диапазон референсных значений сывороточного ферритина у здоровых лиц, для интерпретации полученных данных нами был принят клинически значимый пороговый уровень ферритина > 500 мкг/л как прогностический фактор неинвазивной вентиляции легких у больных с НКИ [9]. Установлено, что риск высокого содержания ферритина (> 500 мкг/л) у пациентов 2-й группы в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы ($OR = 2,29$; $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, к группе высокого риска неблагоприятного течения НКИ у больных ХОБЛ следует отнести пациентов, имеющих 2 и более коморбидных состояния с уровнем сывороточного СРБ > 50 мг/л, концентрацией Лас венозной крови > 2 ммоль/л и ферритина > 500 мкг/л, что может служить для врачей-клиницистов

вспомогательным инструментом комплексной оценки неблагоприятного прогноза инфекции.

Литература

1. Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., Богданов А.Н., Вологжанин Д.А., Гарбузов Е.Ю., Глотов О.С., Камилова Т.А., Клиценко О.А., Минина Е.М., Мосенко С.В., Хоботников Д.Н., Щербак С.Г., Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование) // Клиническая практика. - 2021. - Т. 12. - № 1. - С. 5-15. DOI: 10.17816/clinpract63552.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 15 (22.02.2022). 244с. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения на 03.07.22.)
3. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Биомаркеры системного воспаления, как переменные модели прогнозирования обострений при хронической обструктивной болезни легких // Материалы XIII международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 26–27 сентября 2019 г.). – Благовещенск. - 2019. - С. 116-119.
4. Малинка Т.В., Крачак Д.И., Галицкая С.С., Трунова Н.А. Диагностические предикторы тяжелого течения инфекции COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье -2021. -№2. С.17-23.
5. Павленко В. И., Кулик Е. Г., Нарышкина С. В. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при Covid-19 // Амурский медицинский журнал. - 2021. - N 1. - С. 11–17. DOI: 10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.
6. Федеральные клинические рекомендации Российского Респираторного общества. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2021. 60с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2?ysclid=l4z65khl3b81229976 (дата обращения 03.07.2022).
7. Gallo Marin B., Aghagoli G., Lavine K., Yang L., Siff

E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review // *Rev Med Virol.* -2021. Vol. 31(1). –P.1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.

8.Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.

9.Qeadan F., Tingey B., Gu Y., Packard A. H., Erdei E., Saeed I. Prognostic Values of Serum Ferritin and D-Dimer Trajectory in Patients with COVID-19 // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13(3). –P. 419. DOI: 10.3390/v13030419.

10.Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships // *Curr Opin Pulm Med.* – 2022. –Vol. 28(2). –P.76-83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000834.

References

1. Anisenkova A. Yu, Apalko S.V., Asaulenko Z.P., Bogdanov A.N., Vologzhanin D.A., Garbuzov E. Yu., Glotov O.S., Kamilova T.A., Klitsenko O.A., Minina E.M., Mosenko S.V., Hobotnikov D.N., Shcherbak S.G. Major predictive risk factors for a cytokine storm in COVID-19 patients (a retrospective clinical trials) // *Journal of Clinical Practice.* – 2021. –Vol. 12(1). –P.5–15. (In Russ). DOI: 10.17816/clinpract63552.

2.Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» Ministerstva zdravooхранenija Rossijskoj Federacii. Versija 15 (22.02.2022). 244s.

3.Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Biomarkery sistemnogo vospalenija, kak peremennye modeli prognozirovanija obostrenij pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // *Materialy XIII mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii «Sistemnyj analiz v medicine» (Blagoveshhensk, 26–27 sentjabrja 2019 g.).* – Blagoveshhensk. - 2019. - S. 116-119.

4.Malinka T.V., Krachak D.I., Galitskaya S.S., Trunova N.A. Diagnostic predictors of severe form of COVID-19 infection // *International reviews: Clinical Practice and Health.* -2021. –N.2. -P.17-23.

5.Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in COVID-19 // *Amur Medical Journal,* 2021, -N.1, P.11–17. (In Russ.). DOI: 10.24412/2311-5068-2021-1-11-17.

6.Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo Respiratornogo obshhestva. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih. 2021. 60s. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2?ysclid=l4z65khl3b81229976 (data obrashhenija 03.07.2022).

7.Gallo Marin B., Aghagoli G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review // *Rev Med Virol.* -2021. Vol. 31(1). –P.1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.

8.Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.

9.Qeadan F., Tingey B., Gu Y., Packard A. H., Erdei E., Saeed I. Prognostic Values of Serum Ferritin and D-Dimer Trajectory in Patients with COVID-19 // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13(3). –P. 419. DOI: 10.3390/v13030419.

10. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships // *Curr Opin Pulm Med.* – 2022. –Vol. 28(2). –P.76-83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000834.

Статья поступила в редакцию 11.07.2022.; принята после рецензирования 16.07.2022; принята к печати 18.07.2022.

Координаты для связи

Кулик Екатерина Геннадьевна, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: rybas_katya@mail.ru

Павленко Валентина Ивановна, доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук. E-mail: amurvip59@mail.ru

Нарышкина Светлана Владимировна, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р. мед. наук, профессор.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

УДК 618.2-06:616.248-07

Приходько О.Б., Лучникова Т.А.,
Романцова Е.Б.ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ
ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ****Введение**

В последние годы во всем мире отмечается возрастающий интерес к проблеме диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА), в том числе, в гестационном периоде. Изменения в организме женщины, происходящие при беременности, могут вызвать как ухудшение, так и улучшение течения бронхиальной астмы [1– 4]. За последние десятилетия в связи с резко изменяющимися условиями окружающей среды появился интерес к изучению особенностей клинического течения БА на различных территориях РФ, что, несомненно, представляет большое значение в изучении данной проблемы. Увеличивается процент женщин с впервые выявленной БА в периоде гестации, что, возможно, связано с ухудшением экологической обстановки в регионе и в целом по стране, а также с улучшением диагностики данного заболевания. Наличие в анамнезе внелегочных проявлений аллергии, а также осложненное течение беременности влияет на развитие пищевой аллергии и атопического дерматита – в грудном возрасте, аллергического ринита – в подростковом и увеличением риска развития БА – в дальнейшем [5, 6].

В предыдущих наших исследованиях определено преимущественное утяжеление симптомов БА у преобладающего числа беременных. При этом отсутствие контроля заболевания у беременных рассматривается как фактор риска развития перинатальных осложнений [3-7]. У пациенток с БА чаще, чем у здоровых беременных, отмечались плацентарная недостаточность, циркуляторные и воспалительные изменения в плаценте, особенно при неконтролируемом течении БА. Развитие плацентарной недостаточности замедляет процесс адаптации плода и новорожденного, приводя к патологическим состояниям (предрасположенность к постгипоксической энцефалопатии, асфиксии в родах, развитию иммунодефицита) [4, 7].

Цель работы – определение особенностей клинического течения БА у беременных при различных сроках ее дебюта и влияния сопутствующей экстрагенитальной патологии на течение и уровень контроля заболевания.

Материалы и методы

Проанализированы клинические особенности течения БА у 98 беременных на разных сроках гестации. В работе изучены клинико-анамнестические данные, показатели функции внешнего дыхания (спирометрия, проба с бронхолитиком), результаты теста по контролю над астмой (ACT),

суточного мониторинга показателей бронхиальной проходимости (пикфлоуметрии), использованы статистические методы. Диагноз бронхиальная астма, степень тяжести и уровень контроля устанавливались в соответствии с критериями GINA и требованиями отечественных программных документов [8, 9]. По результатам клинико-анамнестического обследования были выделены следующие группы по длительности течения заболевания: в I группу вошли 53 беременных с длительностью БА до 10 лет, в среднем – $4,7 \pm 1,3$ года. При этом средний возраст пациенток к моменту дебюта болезни составил $22,1 \pm 1,7$ лет, то есть, начало БА пришлось на юношеский и первый зрелый возраст. Во II группу вошли 45 беременных с давностью заболевания более 10 лет, в среднем – $15,8 \pm 2,3$ лет, средний возраст на начало болезни составил $8,7 \pm 2,1$ лет, то есть, дебют заболевания был в детстве. У всех беременных было получено согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие онкологического процесса; наличие инфекционного процесса на момент родов любой локализации; отказ пациентки от участия в исследовании.

При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0 и электронных таблиц Excel 2007. Оценка соответствия признака закону нормального распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартного отклонения ($M (SD)$) при нормальном распределении данных и использование медианы (Me), верхней и нижней квартилей ($Me [Q1;Q3]$) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Для оценки межгрупповых различий независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Сравнение групп по категориальному признаку производилось методом χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Результаты исследования считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Длительность БА при легком течении была, в среднем, $4,4 \pm 1,8$ года, при среднетяжелом – $3,6 \pm 1,5$ лет. Возраст дебюта БА при легком течении был, в среднем, $21,3 \pm 2,1$ года, при среднетяжелом – $22,9 \pm 2,0$. Длительность БА во II группе при легком течении составила $15,1 \pm 2,3$ года, при среднетяжелом – $16,7 \pm 2,2$ года. Возраст больных к началу развития БА составил при легком течении $8,1 \pm 2,2$ года, среднетяжелом – $9,2 \pm 2,5$ года. По клиническим формам заболевания в I группе у пациенток преобладала смешанная форма БА, во II группе – аллергическая. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям

прослежена у 20 (37,7%) беременных I группы и у 29 (64,4%) – во II группе. У 13 (13,3%) больных БА развилась накануне беременности или на разных сроках ее гестации (впервые диагностированная), при этом у большинства отмечалось отсутствие контроля заболевания. Из них легкая БА выявлена у 9 (69,2%) пациенток, среднетяжелая – у 4 (30,8%). При анализе сроков дебюта БА во время беременности выявлено, что у 6 (46,15%) беременных отметили появление симптомов БА в I триместре беременности, чаще – при сроке 5-6 недель, 5 (38,47%) – во II на сроке 18-20 недель и 2 (15,38%) – в III триместре. При этом 9 больных с астмой легкого течения отмечали появление первых приступов удушья после контакта с аллергеном. У 4 больных со среднетяжелой астмой симптомы появились при сроках гестации 6, 14, 20 и 29 недель после перенесенной ОРВИ.

При анализе частоты обострений БА в гестационном периоде (отсутствие контроля БА) отмечено, что в I группе частота их составила 73,6% (у 39 пациенток), соответственно, при легком течении – у 40,6%, среднетяжелом – у 85,7%. Во II группе обострения БА наблюдались у 53,3% (у 24 больных): при легкой БА – у 44,8,3%, при среднетяжелой БА – у 68,8%. Контролируемое течение БА (полный и частичный контроль) при легкой степени тяжести у беременных I группы наблюдалась в 5,6% случаев, со средней продолжительностью $3,9 \pm 1,0$ год, во II группе – у 17,5%, со средней продолжительностью $5,3 \pm 2,0$ года. При анализе частоты сопутствующих заболеваний выявлено заметное их преобладание в I группе. При практически одинаковой встречаемости сопутствующей аллергической патологии (аллергический ринит, крапивница) и хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы, у

больных I группы, в сравнении со II, чаще выявлены хронические болезни верхних дыхательных путей (риниты, синуситы, полипозная риносинусопатия), желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем ($p < 0,05$). В I группе процент беременных с ожирением был достоверно выше, чем в группе с длительностью астмы более 10 лет ($p = 0,03$). В связи с новыми рекомендациями по диагностике гестационного сахарного диабета (2014 г.) среди беременных с БА I группы отмечается рост данного заболевания в 2 раза. Увеличился процент беременных I группы с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в 1,5 раза.

У беременных II группы чаще отмечены вирусные инфекции (ОРВИ, герпес-вирусная инфекция) и синдром соединительнотканной дисплазии ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, для большинства беременных I группы с дебютом БА в зрелом возрасте характерно более тяжелое, неконтролируемое течение заболевания и большая частота экстрагенитальной патологии.

Литература

1. Купаев В.И. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности / В.И. Купаев, В.В. Косарев, Т.Ю. Филиппова // Самара. Литфонд. - 2004. -103 с.
2. Лаврова О.В. Бронхиальная астма и беременность / О.В. Лаврова, Ю.Р. Дымарская // Практическая пульмонология. - 2015. -№4.-С.2-9.
3. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности функции внешнего дыхания у беременных боль-

Резюме. Авторами проанализированы клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы (БА) у беременных с различной длительностью заболевания (с дебютом в детском и зрелом возрасте). Во всем мире отмечается возрастающий интерес к вопросам диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, в том числе, в гестационном периоде. Цель работы – определение особенностей клинического течения БА у беременных при различных сроках ее дебюта и влияние сопутствующей экстрагенитальной патологии на течение и уровень контроля заболевания. Проанализированы клинические особенности течения БА у 98 беременных на разных сроках гестации. По результатам клиническо-anamnestического обследования были выделены следующие группы по длительности течения. В I группу вошли 53 беременных с длительностью БА до 10 лет, в среднем – $4,7 \pm 1,3$ года. Во II группу вошли 45 беременных с давностью заболевания более 10 лет, в среднем – $15,8 \pm 2,3$ лет. Длительность БА при среднетяжелом течении была меньше, чем при легком в группе I, тогда как в группе II, наоборот, среднетяжелое течение наблюдалось у пациенток с более продолжительным анамнезом астмы. По клиническим формам заболевания в I группе у пациенток преобладала смешанная форма БА, во II группе – аллергическая. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям прослежена у 20 (37,7%) беременных I группы и у 29 (64,4%) – во II группе. У 13 (13,3%) больных БА развилась накануне беременности или на разных сроках ее гестации (впервые диагностированная), при этом у большинства отмечалось отсутствие контроля заболевания. При анализе частоты обострений БА в гестационном периоде (отсутствие контроля БА) отмечено, что в I группе частота их составила 73,6% (у 39 пациенток), соответственно, при легком течении – у 40,6%, среднетяжелом – у 85,7%. Во II группе обострения БА наблюдались у 53,3% (у 24 больных): при легкой БА – у 44,8,3%, при среднетяжелой БА – у 68,8%. При анализе частоты сопутствующих заболеваний выявлено заметное их преобладание в I группе. При практически одинаковой встречаемости сопутствующей аллергической патологии (аллергический ринит, крапивница) и хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы у больных I группы, в сравнении со II, чаще выявлены хронические болезни верхних дыхательных путей (риниты, синуситы, полипозные риносинуситы), желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем ($p < 0,05$).

Ключевые слова: беременность, экстрагенитальная патология, бронхиальная астма, обострение, клиническое течение, длительность заболевания, уровень контроля.

Для цитирования. Приходько О.Б., Лучникова Т.А., Романцова Е.Б. Зависимость клинического течения бронхиальной астмы у беременных от длительности заболевания. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 29-32. DOI:10.22448/23115068_2022_2_29

ных бронхиальной астмой с позиции контроля заболевания // Аллергология и иммунология. 2016. Т.17. №1. С.34.

4. Лучникова Т.А., Приходько О.Б., Романцова Е.Б. Особенности состояния плода и здоровья новорожденных, родившихся от матерей с бронхиальной астмой и дефицитом витамина D // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. №4.

5. Приходько О.Б. Нейровегетативная регуляция и состояние гемодинамики у беременных с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2009. Т.10. № 1. С. 84.

6. Распопина Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких у беременных / Н.А. Распопина, И.О. Шугинин- М. Новая Волна. Издатель Умеренков. - 2012.-с. 240.

7. Фассахов Р.С. Бронхиальная астма при беременности / Р.С. Фассахов// Фарматека. - 2014.- №15.- с.45-50

8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Бронхиальная астма // Российский Аллергологический Журнал. - 2021. - Т. 18. - №4. - С. 40-106. doi: 10.36691/RJA1500

9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.11.2021.

References

1. Купаев, V.I. Osobennosti kontrolja bronhial'noj astmy u zhenshin v period beremennosti / V.I. Kupaev, V.V. Kosarev, T.Ju. Filippova// Samara. Litfond.

- 2004. -103 s.

2. Lavrova, O.V. Bronhial'naja astma i beremennost' / O.V. Lavrova, Ju.R. Dy-marskaja // Praktich-eskaja pul'monologija. - 2015. -№4.-С.2-9.

3. Luchnikova T.A., Prihod'ko O.B. Osobennosti funkcii vneshnego dyhanija u beremennyh bol'nyh bronhial'noj astmoj s pozicii kontrolja zabojevanija // Aller-gologija i immunologija. 2016. Т.17. №1. С.34.

4. Luchnikova T.A., Prihod'ko O.B., Romancova E.B. Osobennosti sostojanija ploda i zdorov'ja novorozhdennyh, rodivshisja ot materej s bronhial'noj astmoj i deficitom vitamina D // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2018. №4.

5. Prihod'ko O.B. Nejrovegetativnaja reguljacija i sostojanie gemodinamiki u beremennyh s bronhial'noj astmoj // Allergologija i immunologija. 2009. Т.10. № 1. С. 84.

6. Raspopina, N.A. Hronicheskie obstruktivnye zabojevanija legkih u beremennyh / N.A. Raspopina, I.O. Shuginin- M. Novaja Volna. Izdatel' Umerenkov. - 2012.-s. 240.

7. Fassahov, R.S. Bronhial'naja astma pri beremennosti / R.S. Fassahov// Farmateka. - 2014.- №15.-s.45-50

8. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., i dr. Bronhial'naja astma // Rossijskij Allergolog-icheskiy Zhurnal. - 2021. - Т. 18. - №4. - С. 40-106. doi: 10.36691/RJA1500

9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Rezhim dostupa: www.ginasthma.org. Data obrashhenija: 15.11.2021.

DEPENDENCE OF THE CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN PREGNANT WOMEN ON THE DURATION OF THE DISEASE

Prikhodko O.B., Luchnikova T.A., Romantsova E.B.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. The authors analyzed the clinical and functional features of the course of bronchial asthma in pregnant women with different duration of the disease (with a debut in childhood and adulthood). All over the world, there is an increasing interest in the diagnosis, treatment and prevention of bronchial asthma (BA), including the gestational period. The purpose of the work is to determine the clinical manifestations of BA in pregnant women at different times of its onset and the impact of concomitant extragenital pathology on the course and level of disease control. Materials and methods. The features of the course of BA in 98 pregnant women at different gestation periods were analyzed. According to the results of the clinical and anamnestic examination, groups were distinguished according to the duration of infection: group I included 53 pregnant women with a duration of BA up to 10 years, on average - 4.7 ± 1.3 years. Group II included 45 pregnant women with a disease duration of more than 10 years, on average - 15.8 ± 2.3 years. Results. The duration of asthma in moderate course was less than in mild course in group I, while in group II, on the contrary, moderate course was observed in patients with a longer history of asthma. According to the clinical forms of the disease, in group I, patients are dominated by an early form of BA, in group II - allergic. Hereditary burden for allergies was found in 20 (37.7%) pregnant women of group I and in 29 (64.4%) - in group II. In 13 (13.3%) patients, BA developed on the eve of pregnancy or at different stages of its gestation (for the first time diagnosed), while in most cases, there was no control of the disease. When analyzing the frequency of exacerbation of BA in the gestational period (lack of BA control), it was found that in group I, the frequency of exacerbation was 73.6% (in 39 patients), respectively, with a mild course - 40.6%, moderately severe - 85.7%. In group II, exacerbations of BA were observed in 53.3% (24 patients): with rapid BA - in 44.8.3%, with moderate BA - in 68.8%. When analyzing the frequency of concomitant cases, their predominance in group I was revealed. With almost the same occurrence of concomitant allergies (allergic rhinitis, urticaria) and chronic inflammatory diseases of the genitourinary system, in patients of group I, in comparison with II, chronic diseases of the upper respiratory tract (rhinitis, sinusitis, polypous rhinosinusitis), gastrointestinal tract, cardiovascular and endocrine systems ($p < 0.05$) were often found.

Key words: pregnancy, extragenital pathology, bronchial asthma, exacerbation, clinical course, disease duration, control level.

For citation. Prikhodko O.B., Luchnikova T.A., Romantsova E.B. Dependence of the clinical course of bronchial asthma in pregnant women on the duration of the disease. *Amur Medical Journal*. 2022. no.2. pp. 29-32.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_29

Статья поступила в редакцию 28.10.2022, принята после рецензирования 06.11.2022; принята к публикации 08.11.2022.

Координаты для связи

Приходько Ольга Борисовна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук.

Лучникова Татьяна Андреевна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: tanechkaluch89@mail.ru

Романцова Елена Борисовна, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Внутренние болезни

УДК 616–006.52:618.146:611.018.7

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В.

ФГБОУ ВО Амурская
ГМА Минздрава России
г. Благовещенск

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше по данным исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) среди лиц старше 40 лет составила 10,1%; в том числе, для мужчин – 11,8% и для женщин – 8,5% [5, 12]. В популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России в рамках программы GARD, включавшем 7164 человека (средний возраст 43 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [5, 8, 12]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [5, 8]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является развитие хронического легочного сердца (ХЛС) и прогрессирование сердечной недостаточности [5, 12].

Сердечная дисфункция сопровождается развитием как гуморальных (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), так и гемодинамических расстройств (снижение сердечного выброса, гипоперфузия почек), что отражается на функционировании почек [1, 3, 4, 7, 9]. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности представляет собой комплекс патофизиологических изменений сердечной функции, приводящей к повреждению или дисфункции почек [2, 6, 10, 11]. В связи с тем, что наиболее частой причиной смерти при ХОБЛ является развитие декомпенсированного хронического легочного сердца, особый интерес представляет выявление корреляционных связей между показателями внутрисердечной и почечной гемодинамики.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей внутрисердечной гемодинамики и почечного кровотока у пациентов ХЛС и анализ взаимосвязей между этими показателями.

Материалы и методы

В исследование включены 79 пациентов ХОБЛ, осложненной ХЛС. Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 48 пациентов с ХОБЛ с компенсированным ХЛС. Уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у данных пациентов в среднем составил $41,2 \pm 1,25$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). 2 группа состояла

из 31 пациента ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС. Недостаточность кровообращения IIA стадии, функциональный класс II (ФК) была диагностирована у 14 пациентов, IIB стадии, ФК III – у 13 пациентов, III стадии, ФК VI – у 4 пациентов. В контрольную группу включены 30 практически здоровых лиц. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 1,4$ лет, анамнез курения – $22,6 \pm 2,1$ пачка/лет. Обследуемые пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Ультразвуковые исследования осуществляли на аппарате Xario (Toshiba, Япония), оснащённом мультисекторными датчиками. Для исследования кровотока в почечной артерии (ПА) использовали сканирование в двухмерном режиме, ультразвуковую доплерографию в импульсно-волновом режиме, цветное доплеровское картирование потоков по скорости. Определяли скорость кровотока на различных уровнях почечных артерий:

максимальную систолическую (V_{max}), конечную диастолическую (V_{min}), резистивный и пульсационный индекс (RI и PI) и систоло-диастолическое соотношение скоростей.

Комплексное обследование внутрисердечной гемодинамики проводили в М-, В-, доплеровском режимах и цветовом картировании потоков. Определение объемов правого желудочка (ПЖ) определяли по методике R-A Levine et al. Определялись объемные показатели правого желудочка: конечно-систолический объем (КСО) ПЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ПЖ, фракцию выброса (ФВ) ПЖ. Гемодинамические параметры левого желудочка (ЛЖ) оценивали из парастернальной и апикальной эхокардиографических позиций. Ударный и минутный объем, ФВ ЛЖ определяли с помощью стандартного метода Teicholz. Изучалась диастолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ с установлением максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (Е), максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения (А), соотношение Е/А. СДЛА определяли по скорости струи трикуспидальной регургитации

Резюме. Цель исследования: изучить особенности внутрисердечной гемодинамики и почечного кровотока у пациентов хроническим легочным сердцем (ХЛС) и провести анализ взаимосвязей между этими показателями. В исследовании приняли участие 79 пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной ХЛС. В 1 группу вошли 48 пациентов с компенсированным ХЛС, во 2 группу – 31 пациент с декомпенсированным ХЛС. Всем пациентам выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. У пациентов 1 группы развитие легочной гипертензии сопровождалось достоверным снижением сократительной способности и диастолической дисфункцией ПЖ. Отмечалось статистически значимое повышение ОПСС. При дуплексном сканировании сосудов почек характерным явилось снижение диастолической скорости в дуговых и междолевых артериях (Mann-Whitney U Test, $p = 0,01$), что привело к увеличению в них пульсационного индекса (Mann-Whitney U Test, $p = 0,02$). Во 2 группе пациентов по мере прогрессирования нарушений вентилиционной функции легких наблюдалось значительное нарушение легочной гемодинамики, выявлялось выраженное снижение скоростных показателей и увеличение пульсационного и резистивного индексов на всех уровнях ПА. Анализ взаимосвязей показал, что у пациентов с компенсированным ХЛС снижение диастолической скорости на всех уровнях ПА коррелировало с повышенным СДЛА. Установлена умеренная сила связи между повышенным пульсационным индексом и СДЛА в дуговых и междолевых ПА, при этом в основном стволе ПА и сегментарных артериях коэффициент корреляции между данными показателями был ниже ($r = 0,48$, $p = 0,02$), чем в дистальном отделе ПА ($r = 0,55$, $p = 0,02$). Таким образом, достоверная корреляционная связь свидетельствуют о влиянии легочной гипертензии на показатели почечной гемодинамики. Слабая корреляционная взаимосвязь установлена между основными параметрами внутрисердечной гемодинамики ЛЖ и почечным кровотоком. Нарушение диастолической функции ЛЖ сопровождалось достоверным уменьшением диастолической скорости кровотока на всех уровнях ПА. Выявлена умеренная корреляционная связь между повышенным уровнем ОПСС и основными показателями почечной гемодинамики. Таким образом, диастолическая дисфункция ЛЖ и повышение ОПСС сопровождаются нарушением почечного кровотока при компенсированном ХЛС. У пациентов с декомпенсированным ХЛС сниженная функциональная способность ПЖ не оказывает существенного влияния на состояние почечной гемодинамики, что подтверждается слабой взаимосвязью между этими показателями. По мере прогрессирования ХЛС выявляется высокая корреляционная связь между снижением ФВ ЛЖ и нарушением почечного кровотока на всех уровнях ПА, при этом более тесная взаимосвязь установлена в проксимальном отделе ПА: ФВ ЛЖ и V_{min} ($r = 0,70$, $p = 0,01$), P_i ($r = -0,74$, $p = 0,001$), R_i ($r = -0,72$, $p = 0,001$). У пациентов с компенсированным ХЛС изменения почечной гемодинамики обусловлены повышением СДЛА, ОПСС, нарушением диастолической функции ЛЖ. При декомпенсированном ХЛС на развитие выраженных нарушений почечного кровотока оказывает влияние снижение сократительной способности обоих желудочков, в большей степени снижение систолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническое лёгочное сердце, внутрисердечная гемодинамика, почечная гемодинамика.

Для цитирования. Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Складар И.В. Особенности внутрисердечной гемодинамики и почечного кровотока у пациентов хроническим легочным сердцем. *Амурский медицинский журнал*. 2022. 2. С. 32-38. DOI:10.22448/23115068_2022_2_32

(постоянно-волновой доплер), рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении данных и использование медианы, верхней и нижней квартилей ($Me (Q1; Q3)$) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении данных проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента для независимых переменных, при наличии отличий от нормальности использовался

U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых переменных, а при отклонении от нормального – T-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении легочной гемодинамики у пациентов 1 группы по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение СДЛА до $40,8 \pm 1,27$ мм рт. ст., КДО ПЖ – до 134,2 (131,10; 137,30) мл, КСО ПЖ – до 60,1 (57,13; 63,07) мл, снижение ФВ ПЖ до 55,2 (53,1; 57,3) % (Mann-Whitney U Test, $p = 0,01$). По сравнению со здоровыми лицами регистрировалось достоверное снижение Е ПЖ 0,48 (0,46; 0,50) м/с, Е/А до 1,25 (1,17; 1,33).

При исследовании сократительной

FEATURES OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS AND RENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. Purpose of the research: to study the features of intracardiac hemodynamics and renal blood flow in patients with chronic cor pulmonale (CHCP) and to analyze the relationship between these indicators. Materials and methods. The study involved 79 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated by CHCP. Group 1 included 48 patients with compensated CHCP, group 2 included 31 patients with decompensated CHCP. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations. Results. In patients of group 1, the development of pulmonary hypertension was accompanied by a significant decrease of contractility and diastolic dysfunction of the pancreas. There was a statistically significant increase in OPSS. Duplex scanning of renal vessels was characterized by a decrease in diastolic velocity in the arcuate and interlobar arteries (Mann-Whitney U Test, $p = 0.01$), which led to an increase in their pulsation index (Mann-Whitney U Test, $p = 0.02$). In the 2nd group of patients, as the disturbances of the ventilation function of the lungs progressed, a significant impairment of pulmonary hemodynamics was observed, a pronounced decrease in speed indicators and an increase in the pulsation and resistance indices at all levels of PA were revealed. The analysis of relationships showed that in patients with compensated CHCP, a decrease in diastolic velocity at all levels of PA correlated with increased SPPA. A moderate strength of connection between the increased pulsation index and SPAP in the arcuate and interlobar VA was established, while in the main trunk of the VA and segmental arteries, the correlation coefficient between these indicators was lower ($r = 0.48$, $p = 0.02$) than in the distal section of PA ($r = 0.55$, $p = 0.02$). Thus, a significant correlation indicates the effect of pulmonary hypertension on renal hemodynamic parameters. A weak correlation relationship has been established between the main parameters of LV intracardiac hemodynamics and renal blood flow. Impaired LV diastolic function was accompanied by a significant decrease in diastolic blood flow velocity at all levels of PA. A moderate correlation was found between elevated TPVR and the main indicators of renal hemodynamics. Thus, LV diastolic dysfunction and increased peripheral vascular resistance are accompanied by impaired renal blood flow in compensated CHCP. In patients with decompensated CHCP, the reduced functional ability of the pancreas does not significantly affect the state of renal hemodynamics, as evidenced by the weak relationship between these parameters. As CHCP progresses, a high correlation is revealed between a decrease in LV EF and impaired renal blood flow at all levels of PA, while a closer relationship was established in the proximal PA: LV EF and Vmin ($r = 0.70$, $p = 0.01$), Pi ($r = -0.74$, $p = 0.001$), Ri ($r = -0.72$, $p = 0.001$). Conclusion. In patients with compensated CHCP, changes in renal hemodynamics are due to an increase in SPAP, TPVR, and impaired LV diastolic function. In decompensated CHCP, the development of severe disorders of renal blood flow is influenced by a decrease of the contractility of both ventricles, to a greater extent, a decrease of LV systolic function.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic cor pulmonale, intracardiac hemodynamics, renal hemodynamics.

For citation. Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. Features of intracardiac hemodynamics and renal blood flow in patients with chronic pulmonary heart. *Amur Medical Journal*. 2022. №.2. pp. 32-38 DOI:10.22448/23115068_2022_2_32

Таблица 1. Взаимосвязь между показателями почечной гемодинамики на уровне междолевой, дуговой ПА и основными показателями внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХЛС

Показатели	1 группа			2 группа		
	Vmin	Pi	Ri	Vmin	Pi	Ri
КДО ПЖ	-0,26	0,15	0,19	0,45*	0,49*	0,48*
КСО ПЖ	-0,20	0,20	0,14	-0,44*	0,45*	0,43*
Е ПЖ	0,27	-0,19	-0,17	0,31	-0,28	-0,29
А ПЖ	-0,16	0,09	0,07	0,21	0,19	0,21
ФВ ПЖ	0,26	-0,23	-0,30	0,48*	-0,49*	-0,49**
СДЛА	-0,46*	0,55*	0,38	-0,53*	0,56*	0,54*
УИ ПЖ	0,17	-0,17	-0,20	0,58**	-0,62**	-0,60**
ОПСС	-0,50*	0,55*	0,52*	-0,62**	0,64**	0,62**
КДО ЛЖ	-0,13	0,29	0,22	-0,49*	0,52*	0,50*
КСО ЛЖ	-0,32	0,33	0,30	-0,46*	0,48*	0,45*
Е ЛЖ	0,43*	-0,27	-0,20	0,48*	-0,40*	-0,39
А ЛЖ	-0,28	0,26	0,22	-0,41*	0,23	0,37
ФВ ЛЖ	0,30	-0,30	-0,22	0,66**	-0,70**	-0,71***
УИ ЛЖ	0,18	-0,18	-0,22	0,68**	-0,72***	-0,70**

Примечание: * – p = 0,02, ** – p = 0,01, *** – p = 0,001.

способности ЛЖ у пациентов 1 группы статистически значимых отличий от параметров контрольной группы не выявлено. КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ соответственно составили 121 (117,8; 124,2), 51,1 (47,9; 54,9), 58,2 (56,3; 60,1) (Mann-Whitney U Test, p = 0,1). За счет уменьшения Е ЛЖ до 0,52 (0,48; 0,56) и соотношения Е/А ЛЖ до 1,14 (0,99; 1,19) наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ (Mann-Whitney U Test, p = 0,02). Отмечалось повышение ОПСС до 1377,0 ± 38,5 дин сек см-5 (t- критерий Стьюдента, p = 0,01).

При дуплексном сканировании сосудов почек у пациентов 1 группы по сравнению со здоровыми лицами выявлено снижение конечной диастолической скорости кровотока в дистальном отделе - в дуговых и междолевых почечных артериях (ПА) до 0,10 (0,07; 0,13) (Mann-Whitney U Test, p = 0,01), увеличение в них пульсационного и резистивного индексов соответственно до 1,3 (1,27; 1,53) и 0,71 (0,68; 0,74) (Mann-Whitney U Test, p = 0,02).

Во 2 группе пациентов по мере прогрессирования нарушений вентиляционной функции легких отмечалось значительное нарушение легочной гемодинамики. По сравнению с контрольной группой СДЛА, КДО ПЖ, КСО ПЖ были значительно увеличены и составили соответственно 48,8 ± 2,24 мм рт. ст.,

142,9 (138,88; 146,92) и 83,9 (80,01; 87,79) мл, наблюдалось выраженное снижение ФВ ПЖ до 41,3 (39,12; 43,48)% (Mann-Whitney U Test, p = 0,001). При изучении транстрикусидаального кровотока регистрировалось нарушение диастолической функции ПЖ. По сравнению со здоровыми лицами выявлялось выраженное снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу ПЖ до 0,45 (0,41; 0,49) м/с, увеличение скорости потока крови в фазу позднего наполнения ПЖ 0,41 (0,39; 0,43) м/с, уменьшение Е/А ПЖ 1,09 (1,04; 1,14) (Mann-Whitney U Test, p = 0,001).

Изучение систолической функции ЛЖ выявило значительное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ до 50,3 (48,4; 52,2)% (Mann-Whitney U Test, p = 0,01), увеличение КДО ЛЖ, КСО ЛЖ соответственно до 133,2 (129,4; 137,0) и 68,7 (64,9; 72,3) мл (Mann-Whitney U Test, p = 0,001), повышение ОПСС до 1499,1 ± 44,5 дин сек см-5 по сравнению со здоровыми лицами (t- критерий Стьюдента, p = 0,001).

Во 2 группе пациентов наблюдалось значительное снижение скоростных показателей, как в систолу, так и в диастолу, соответственно, до 0,26 (0,24; 0,28) и 0,06 (0,04; 0,08) (Mann-Whitney U Test, p = 0,001), увеличение пульсационного и резистивного индексов соответственно до 1,46

Таблица 2. Взаимосвязь между показателями почечной гемодинамики на уровне основного ствола ПА и сегментарной ПА и основными показателями внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ХЛС

Показатели	1 группа			2 группа		
	Vmin	Pi	Ri	Vmin	Pi	Ri
КДО ПЖ	- 0,35	0,34	0,29	- 0,49*	0,50*	0,48*
КСО ПЖ	- 0,24	0,34	0,28	- 0,46*	0,49*	0,48*
Е ПЖ	0,37	- 0,23	- 0,21	0,37	- 0,33	0,30
А ПЖ	- 0,19	0,14	0,13	0,28	0,24	0,25
ФВ ПЖ	0,36	- 0,34	- 0,29	0,48*	- 0,49**	- 0,48*
СДЛА	- 0,46*	0,48*	0,38	- 0,55*	0,58*	0,58*
УИ ПЖ	0,21	- 0,19	0,21	0,58**	- 0,65**	0,62**
ОПСС	- 0,52*	0,57**	0,56*	- 0,72***	0,78***	0,76***
КДО ЛЖ	- 0,25	0,32	0,30	- 0,52*	0,55*	0,53*
КСО ЛЖ	- 0,35	0,25	0,28	- 0,44*	0,45*	0,45*
Е ЛЖ	0,52*	0,35	- 0,32	- 0,70***	- 0,42*	- 0,56**
А ЛЖ	- 0,23	0,19	0,21	- 0,71***	- 0,41**	- 0,57**
ФВ ЛЖ	0,28	- 0,32	- 0,31	0,70**	- 0,74***	- 0,72***
УИ ЛЖ	0,24	- 0,20	- 0,32	0,68**	- 0,75***	- 0,70**

Примечание: * – $p = 0,02$, ** – $p = 0,01$, *** – $p = 0,001$.

(1,42; 1,50) и 0,75 (0,69; 0,81) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,001$), а также систоло-диастолического соотношения скоростей до 4,30 (3,92; 4,68) на всех уровнях ПА (Mann-Whitney U Test, $p = 0,001$).

Проведен анализ взаимосвязей показателей почечного кровотока на уровне основного ствола ПА, сегментарных, междолевых и дуговых артерий с параметрами легочной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов ХЛС.

В 1 группе пациентов снижение диастолической скорости на всех уровнях ПА коррелировало с повышенным СДЛА. Установлена умеренная сила связи между повышенным пульсационным индексом и СДЛА в дуговых и междолевых ПА (табл. 1). В основном стволе ПА и сегментарных артериях коэффициент корреляции между данными показателями был ниже, чем в дистальном отделе ПА (табл. 2). Таким образом, достоверная корреляционная связь свидетельствует о влиянии легочной гипертензии на показатели почечной гемодинамики.

Достоверные взаимосвязи между эходоплеркардиографическими показателями систолической и диастолической функций ПЖ и почечной гемодинамикой не установлено. При этом выявлена слабая корреляция между основными параметрами внутрисердечной гемодинамики ЛЖ и почечным кровотоком (табл. 1). Нарушение диастолической функции ЛЖ - снижение максимальной скорости кровотока во

время систолы предсердий – сопровождалось достоверным уменьшением диастолической скорости кровотока в дуговых и междолевых артериях (табл. 1), а также в сегментарных артериях и основном стволе ПА (табл. 2).

Отмечалась умеренная корреляционная связь между повышенным пульсационным, резистивным индексами и уровнем ОПСС: коэффициент корреляции между Pi и ОПСС в основном стволе и сегментарных артериях составил ($r = 0,57$, $p = 0,01$), в междолевых и дуговых ПА ($r = 0,55$, $p = 0,02$); между Ri и ОПСС в основном стволе и сегментарных артериях составил ($r = 0,56$, $p = 0,02$), в междолевых, и дуговых ($r = 0,52$, $p = 0,02$). Таким образом, диастолическая дисфункция ЛЖ и повышение ОПСС сопровождаются нарушением почечного кровотока у пациентов с компенсированным ХЛС.

Во 2 группе пациентов наблюдалась умеренная взаимосвязь между СДЛА и Vmin, Pi, Ri на всех уровнях ПА ($p = 0,01$), умеренная корреляционная связь между снижением ФВ ПЖ и уменьшением Vmin ($r = 0,48$, $p = 0,02$), повышением Pi ($r = -0,49$, $p = 0,01$), увеличением Ri в сегментарных артериях и основном стволе ПА ($r = -0,48$, $p = 0,02$). Также определялась корреляционная зависимость между этими показателями в дуговых и междолевых ПА (табл. 1). Умеренная взаимосвязь КДО ПЖ и КСО ПЖ со скоростными показателями почечного кровотока

и их производными зарегистрирована на всех уровнях ПА (табл. 1, 2). У пациентов 2 группы достоверной взаимосвязи между показателями диастолической функции ПЖ и почечной гемодинамики не установлено.

Таким образом, снижение функциональной способности ПЖ у пациентов с декомпенсированным ХЛС не оказывает существенного влияния на почечный кровоток.

Во второй группе пациентов сильные корреляционные связи выявлялись в основном стволе ПА и сегментарных артериях между повышенным ОПСС и сниженной V_{min} ($r = -0,72$, $p = 0,001$), с увеличенными R_i ($r = 0,76$, $p = 0,001$) и P_i ($r = 0,78$, $p = 0,001$). В дуговых и междолевых ПА корреляционная зависимость между данными показателями была умеренной (табл.1). Выявленные закономерности доказывают влияние повышения ОПСС на состояние почечной гемодинамики у пациентов с декомпенсированным ХЛС.

Снижение УИ ПЖ и ЛЖ достоверно коррелировало с увеличением сосудистого сопротивления в ПА (табл. 1, 2). При этом величина коэффициента корреляции между УИ ЛЖ и P_i в дистальном отделе ПА составила $r = -0,72$ ($p = 0,001$), в проксимальном отделе - $r = -0,75$ ($p = 0,001$). Отмечалась высокая взаимосвязь между индексом резистивности и УИ ЛЖ на всех уровнях ПА ($r = -0,70$, $p = 0,01$). Умеренная взаимосвязь наблюдалась между увеличением КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и скоростными показателями почечного кровотока на всех уровнях ПА (табл. 1, 2). Уменьшение скорости диастолического потока достоверно коррелировало со снижением ФВ ЛЖ, при этом отмечалась сильная корреляция в основном стволе ПА и сегментарных артериях между ФВ ЛЖ и V_{min} ($r = 0,70$, $p = 0,01$), в междолевых и дуговых артериях ($r = 0,66$, $p = 0,01$). Наблюдалась сильная взаимосвязь между снижением ФВ ЛЖ и увеличением P_i и R_i в основном стволе ПА и сегментарных артериях, соответственно, ($r = -0,74$, $p = 0,001$) и ($r = -0,72$, $p = 0,001$), в междолевых и дуговых артериях ($r = -0,70$, $p = 0,01$) ($r = -0,71$, $p = 0,001$). Установлены достоверные взаимосвязи между показателями диастолической дисфункции ЛЖ и скоростными показателями почечного кровотока, однако, более тесные связи выявлялись на уровне основного ствола (табл. 2).

Заключение

Прогрессирование нарушений функциональной способности правого, а затем и левого желудочков при ХЛС приводят к повышению почечного сосудистого сопротивления и ухудшению почечного кровотока.

У пациентов с компенсированным ХЛС изменения почечной гемодинамики зависят от повышения ОПСС, СДЛА, нарушения диастолической функции левого желудочка.

У пациентов с декомпенсированным ХЛС развитие выраженных нарушений почечной гемодинамики происходит под влиянием снижения сократительной способности миокарда обоих желудочков, но в большей степени левого желудочка.

Литература

1. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. -2019. -№29(2). -С.199–206.
2. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2020. -№316 (6). - С.938–947.
3. Вохминцева И.В., Меньшикова И.Г., Максименко Т.А. Допплерографическая оценка нарушений почечной гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2002.- №2. -С.222.
4. Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елькомов Е.А., Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В. Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии // Пульмонология. -2020. -№30 (6). - С.756–763.
5. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» // Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество». 2021.
6. Медведева Е.А., Шеляева Н.В., Исаков Э.Н., Щукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. -2017.- №1 (141). - С.136–141.
7. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Магальс Е.В., Скляр И.В. Кардиоренальные взаимосвязи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. -2018. -Вып.68. -С.29–33.
8. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции // Пульмонология. -2015. -№25 (5). - С.561–65.
9. Падыганова А.В., Чичерина Е.Н. Роль сочетанного течения хронической бронхобструктивной патологии и артериальной гипертензии в развитии функциональных нарушений почек // Архивъ внутренней медицины. -2014. -№4 (18). -С.47–51.
10. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. -2014.- №8 (112). - С.15–22.
11. Шевелев А.Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2021. -№20 (2). - С.26–33.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

References

1. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Trojnaja terapija v lechenii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // Pul'monologija. -2019. -№29(2). -S.199–206.
2. Batjushin M.M. Hronicheskaja bolezni' pochek: sovremennoe sostojanie problemy // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. -2020. -№316 (6). -S.938–947.
3. Vohminceva I.V., Men'shikova I.G., Maksimenko T.A. Dopplerograficheskaja ocenka narushenij pochechnoj gemodinamiki u bol'nyh hronicheskimi legochnym serdцем // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. -2002.- №2. -S.222.
4. Klester E.B., Shojhet Ja.N., Balickaja A.S., Zhuravlev K.N., Elykomov E.A., Bahareva I.V., Bocharova A.V., Jarkova V.G., Klester K.V. Analiz vzaimosvjazi parametrov legochnoj gemodinamiki s vyrazhennost'ju klinicheskikh pojavlenij u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih: vozmozhnosti lekarstvennoj terapii // Pul'monologija. -2020. -№30 (6). -S.756–763.
5. Klinicheskie rekomendacii «Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih» // Mezhhregional'naja obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe Respiratornoe Obshhestvo». 2021.
6. Medvedeva E.A., Sheljaeva N.V., Isakov Je.N., Shhukin Ju.V. Kardiorenal'nyj sindrom pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: patogenez, diagnostika, prognoz i vozmozhnosti terapii // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. -2017.- №1 (141). - S.136–141.
7. Men'shikova I.G., Kvasnikova Ju.V., Magaljas E.V., Sklyar I.V. Kardiorenal'nye vzaimosvjazi u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih // Bju-lleten' fiziologii i patologii dyhanija. -2018. -Vyp.68. -S.29–33.
8. Ovcharenko S.I., Nersesjan Z.N., Morozova T.E. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih v sochetanii s arterial'noj gipertoniej: ocenka sistemnogo vospalenija i jendotelial'noj disfunkcii // Pul'monologija. -2015. -№25 (5). - S.561–565.
9. Padyganova A.V., Chicherina E.N. Rol' sochetannogo techenija hronicheskoj bronhobstruktivnoj patologii i arterial'noj gipertenzii v razvitii funkcional'nyh narushenij pochek // Arhiv# vnutrennej mediciny. -2014. -№4 (18). -S.47–51.
10. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezni' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii. Klinicheskie rekomendacii // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. -2014.- №8 (112). - S.15–22.
11. Shevelek A.N. Vzaimosvjaz' urovnja al'dostero-na krovi so strukturno-funkcional'nym sostojaniem levogo zheludochka u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju s sohranenoj frakciej vybrosa // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. -2021. -№20 (2). - S.26–33.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>.

Статья поступила в редакцию 11.10.2022.;
принята после рецензирования 21.10.2022 ;
принята к печати 24.10.2022.

Координаты для связи

Меньшикова Ираида Георгиевна, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Магальяс Елена Владимировна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: elenamagaljas@mail.ru

Скляр Ирина Васильевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Гордиенко В.П.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**РАК ТРАХЕИ, БРОНХОВ И ЛЁГКОГО
В ОТДЕЛЬНОМ РЕГИОНЕ ДАЛЬНОГО
ВОСТОКА****Введение**

Динамика некоторых изменений в показателях онкологической патологии у населения восточных регионов Российской Федерации в 2020 году относительно предыдущих лет может быть обусловлена «сложными условиями в связи с широким распространением коронавирусной инфекции (COVID-19). В этот период повсеместно были значительно ограничены возможности онкоскрининга, приостановлено проведение мероприятий диспансеризации определенных групп взрослого населения, увеличилась нагрузка на систему оказания онкологической помощи в целом, что привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет выявляемости» (А.Д. Каприн и соавторы, 2021).

В 2020 году Российская Федерация потеряла 702 072 человека (1 436 514 родившихся против 2 138 586 умерших), что превысило показатель 2019 года в 2,2 раза (317 233 чел.). Значительный вклад в негативную демографическую ситуацию внесли злокачественные новообразования (ЗНО), смертность от которых занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В структуре общей онкологической патологии злокачественные новообразования дыхательной системы занимают третье место (9,8%), а по причинам смертности и инвалидизации – первое (16,9%). Следует отметить, что на различных территориях Российской Федерации наблюдается неравномерность заболеваемости злокачественными новообразованиями органов дыхания, связанная с различиями климатогеографических условий огромной страны, широким спектром ландшафтно-биогеохимических характеристик и социально-экономическими ситуациями, что не исключает влияния на организм человека канцерогенных и модифицирующих факторов окружающей среды, которые могут провоцировать развитие онкоэпидемиологических процессов [2].

Восточные регионы России занимают 40,1% площади всей Российской Федерации с населением 8 146 628 человек (5,6% от всех проживающих в стране при плотности заселения 1,15 чел./км²), что определяет особенности онкологической напряженности в Дальневосточном федеральном округе (ДФО), жители которого отдалены от ведущих медицинских центров, имеется недостаток подготовленных по онкологии специалистов на фоне общего дефицита врачебных кадров [3]. Невозможность в подавляющем большинстве

случаев связать многие онкологические заболевания с какой-либо конкретной причиной дает основание согласиться с общепринятой в настоящее время концепцией Higginson J., Muir C.S., Munoz N., утверждающих, что не менее 80-90% случаев роста злокачественных новообразований обусловлено внешними причинами [4]. В связи с этим особый интерес представляют северные территории ДФО, где сложные механизмы воздействия окружающей среды на организм человека схематично можно представить как состоящие из трех компонентов: внешняя среда – адаптационные системы организма – реакции организма на внешнее воздействие [5]. Становится понятной заинтересованность органов практического здравоохранения в изучении статистических показателей заболеваемости, смертности и их производных в Республике Саха (Якутия), что позволит формировать базу для разработки программ противоораковой борьбы с учетом особенностей территории и факторов риска местного значения [6].

Целью настоящего исследования стала оценка основных показателей заболеваемости, смертности и их составляющих при раке трахеи, бронхов и легкого в отдельно взятом регионе Дальневосточного федерального округа – Республике Саха (Якутия) в период 1998-2020 гг.

Материал и методы

В рамках выполнения настоящей работы изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных онкологической патологией в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра [7], формой № 7 «Сведения о ЗНО» по региону и его административным территориям за 1998-2020 гг. и годовыми отчетами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) отдельных регионов. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена, информация Федеральной службы государственной статистики и регламентирующие документы Министерства здравоохранения Российской Федерации, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов Российской Федерации [8]. Изучался показатель соотношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), дающий возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи онкологическим больным на любой территории [9, 10]. Все полученные результаты были обработаны с помощью стандартных программ в Microsoft Excel и Statistica.10.0 с использованием информационных методов онкологической статистики, предложенных В.М. Мерабишвили [11].

Результаты и обсуждение

Основными причинами смертности населения Российской Федерации в отчетном году прошлого десятилетия остаются заболевания органов кровообращения – 640,8‰, злокачественные новообразования – 199,0‰ и внешние причины – 98,7‰ [12].

В 2020 году в России было выявлено 556 036

новых случаев злокачественных новообразований. Убыль данного показателя по сравнению с 2019 г. составила 13,2%. В территориальных специализированных онкологических учреждениях страны под диспансерным наблюдением находилось 3 973 295 пациентов (2019 г. – 3 920 338 чел.; 1998 г. – 2 005 745 чел). Обобщенные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в 2020 г. в России было учтено 54 375 случаев рака трахеи, бронхов и легкого. Данные нозологии стали причиной смерти 49 158 человек (1998 г. – 60 201), что составило 16,9% (1998 г. – 20,5 %) от общего числа ушедших из жизни онкологических больных в Российской Федерации [13-15].

В Дальневосточном федеральном округе в 2020 году было выявлено 29 289 новых случаев злокачественных новообразований, среди которых рак трахеи, бронхов и легкого регистрировался в 2617 случаях у мужчин и в 942 случаях – у женщин. Стандартизованный показатель – 27,01‰.

На территории Республики Саха (Якутия) в этом же году ЗНО заболело 2159 человек (1998 г. – 1769), из них мужчин – 1031 (58,3%) и 1128 – женщин (41,7%). Соотношение между полами составило 1,09. Рак трахеи, бронхов и легкого зарегистрирован в 2020 г. в количестве 233 случаев у мужчин (68,9%) и 105 случаев – у женщин (31,1%) с соотношением между ними в 2,2 раза.

Структура основных локализаций ЗНО выглядит следующим образом: на первом месте

– рак трахеи, бронхов и легкого (15,6%), на втором – рак молочной железы (9,1%), на третьем – рак желудка (7,6%). Отмечено снижение стандартизованных показателей заболеваемости за исследуемый период времени у населения Республики Саха (Якутия) на 25,3% у мужчин и на 49,3% – у женщин со средней годовой убылью в 5,06% и 8,86% соответственно (табл.1). Данная патология встречалась на всех территориях Дальнего Востока с наиболее высоким уровнем стандартизованных показателей в Еврейской автономной (36,27‰), Сахалинской (34,95‰) и Магаданской (31,67‰) областях. Наименьшие уровни заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого регистрировались в Камчатском крае (23,82‰), Чукотском автономном округе (25,09‰) и Республике Бурятия (25,40‰). Высокая смертность от ЗНО дыхательной системы отмечалась в Еврейской автономной (30,09‰) и Амурской (28,53‰) областях (табл. 2).

Требование практического здравоохранения о объективной информации о распространенности опухолевого процесса у каждого впервые обратившегося за медицинской помощью онкологического больного объясняется заинтересованностью врачей в достоверном определении стадии заболевания, от которой будет зависеть тактика и стратегия оказания адекватного лечения. К одному из трех основных методов оценки качества медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями относится показатель ИДУ,

Резюме. Целью исследования явилась оценка основных показателей заболеваемости, смертности и их производных у больных со злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легкого на территории Республики Саха (Якутия) в 1998-2020 гг. В процессе работы использовались данные по заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций, информация о динамике изменений в цифровых значениях показателей исследуемой патологии. В 2020 г. заболеваемость раком трахеи, бронхов и легкого в Республике Саха (Якутия) составила у мужчин 42,26 (2019 г. – 53,90; 1998 г. – 56,56) на 100 тыс. населения при отрицательном приросте / убыли показателей (-25,28%). У женщин стандартизованный показатель уменьшился с 26,66 (1998 г.) до 13,52 в 2020 г. (2019 г. – 15,10) с темпами прироста/убыли - 49,290‰. Преобладающее число заболевших с этой локализацией злокачественных опухолей относилось к возрастной категории 55 лет и старше. К концу исследуемого периода число активно выявляемых больных повысилось до 20,8% (1998 г. – 6,2%). Морфологическое подтверждение диагноза представлено большими цифровыми значениями – 88,9% (1998 г. – 37,1%) в сравнении со среднероссийским показателем (84,7%). Удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет – 26,8% (1998 г. – 26,7%) оказался ниже, чем в среднем по стране (45,8%). Обозначено качество деятельности онкологической службы по индексу достоверности учета, который ни в одной из территорий округа не оказался ниже 0,64. Смертность от рака трахеи, бронхов и легкого у мужчин составила 38,78‰ (2019 г. – 41,32; 1998 г. – 48,20), что превысило аналогичные показатели у женщин – 10,81‰ (2019 г. – 22,50; 1998 г. – 23,13). Летальность на первом году с момента установления диагноза снизилась до 51,0% (1998 г. – 77,9 %), оставаясь, в тоже время, на цифрах, которые не дают возможности охарактеризовать медицинскую помощь онкологическим больным как адекватную требуемым запросам.

Снижение заболеваемости и смертности (1998-2020 гг.) при раке трахеи, бронхов и легкого у жителей Республики Саха (Якутия), также, как в Российской Федерации и во всем мире, объяснить какой-либо конкретной причиной в настоящее время не представляется возможным. Необходимым условием улучшения онкологической ситуации в регионе являются профилактические мероприятия, которые должны быть направлены не только на выявление больных, но и на формирование групп риска с фоновыми и предрakovыми заболеваниями, а также сопровождаться подготовкой профессиональных кадров и внедрением в практику современных технологий диагностики и лечения.

Ключевые слова: рак трахеи, бронхов и легкого; заболеваемость; смертность; Республика Саха (Якутия).

Для цитирования. Гордиенко В.П. Рак трахеи, бронхов и лёгкого в отдельном регионе Дальнего Востока. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 39-47.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_39

который в динамике должен всегда стремиться к 0. ИДУ в Республике Саха (Якутия) не претерпел существенных изменений в своих цифровых значениях ни у мужчин, ни у женщин с 1998 г., оставаясь практически на одном и том же уровне (2020 г. – 0,86; 1998 г. – 0,87) для обоих полов (табл. 2), разделив 6-7 места с Магаданской областью в ранговом распределении по территориям ДВФО. Никаких существенных отличий в цифровых значениях ИДУ между регионами Российской Федерации за исследуемый период времени не отмечено, ни в одном из них данный показатель не опускался ниже 0,83, что косвенно свидетельствует об имеющихся недостатках в работе первичного звена здравоохранения не только на отдельной территории, но и во всей России (0,88).

Качество деятельности лечебно-профилактических учреждений в районах определяется показателями активного выявления злокачественных новообразований, в том числе, трахеи, бронхов и легкого на ранних этапах развития. Этот важнейший раздел профилактической работы представлен крайне неудовлетворительными показателями не только в Республике Саха (Якутия) (20,8%), но и в целом в ДФО (21,4%) и Российской Федерации (22,8%), что не давало возможности оказывать своевременную специализированную медицинскую помощь почти 80% онкологических

больных. Очень низкими показателями активного выявления больных с ЗНО трахеи, бронхов и легкого характеризовались Сахалинская (10,9%), Амурская (11,1%) и Еврейская автономная (12,9%) области. Лишь в двух регионах ДФО они превысили 30-процентную отметку.

Момент диагностики злокачественного новообразования является определяющим в плане качества и продолжительности жизни больного, так как выбор специализированной медицинской помощи пациенту, как правило, зависит от стадии заболевания, которая характеризуется не только состоянием первичного очага ЗНО, но и его распространенностью. В исследуемом периоде времени количество больных с I-II стадиями болезни увеличилось с 6,2% до 19,0%, но в то же время остается очень высоким процент запущенных случаев рака трахеи, бронхов и легкого (2020 г. – 45,8%; РФ – 43,1%), что оставляет данную патологию в разделе наиважнейших проблем онкологии в Республике Саха (Якутия) и предоставляет возможность практическому здравоохранению усилить определенные направления противораковой борьбы (табл. 3).

Подтверждением качества первичной и вторичной профилактики злокачественных новообразований служит показатель накопления контингентов онкологических больных (ИНК), который к 2020 г. вырос до 2,0 (1998 г. – 1,2).

CANCER OF THE TRACHEA, BRONCHI AND LUNG IN A SEPARATE REGION OF THE FAR EAST

Gordienko V.P.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to estimate the main indices of morbidity, mortality and their derivatives in patients with malignant neoplasms of the trachea, bronchi and lung in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in 1998 - 2020. **Materials and methods.** Data on morbidity and mortality, reporting forms of the cancer patients' statistical records, regulatory documents of the superior organizations, information on the dynamics of changes in the digital values of the studied pathology parameters were used in the course of the study. **Results.** In 2020 the incidence of tracheal, bronchial and lung cancer in the Republic of Sakha (Yakutia) was 42.26 in men (2019 - 53.90; 1998 - 56.56) per 100 thousand population with negative increase/decrease of indicators (-25.28%). In women, the standardized rate decreased from 26.66 (1998) to 13.52 in 2020 (2019 - 15.10) with an increase/decrease rate of -49.29/o. The predominant number of patients with this localization of malignant tumors belonged to the age category of 55 years and older. By the end of the investigated period the number of actively revealed patients increased up to 20.8% (in 1998 - 6.2%). The morphological confirmation of the diagnosis was characterized by high figures: 88.9% (in 1998 - 37.1%) in comparison with the average index in Russia (84.7%). The share of the patients registered for 5 years and more, 26.8% (26.7% in 1998), was lower than the national average (45.8%). The quality of the oncologic service activity was marked by the index of reliability of registration, which was not lower than 0,64 in any of the territories of the district. Mortality from tracheal, bronchial, and lung cancer in men was 38.78%oo (2019 -41.32; 1998 -48.20), exceeding that of women by 10.81%oo (2019 -22.50; 1998 -23.13). The lethality in the first year after diagnosis decreased to 51,0% (in 1998 - 77,9%), remaining, at the same time, on the figures which do not allow to characterize the medical care for oncological patients as adequate to the required time requirements. **Conclusion.** The decrease of morbidity and mortality (1998 - 2020) for tracheal, bronchial and lung cancer among the residents of the Republic of Sakha (Yakutia), as well as in the Russian Federation and worldwide, cannot currently be explained by any particular cause. The preventive measures are the necessary condition to improve the oncological situation in the region, which should be aimed not only at the detection of patients, but also at the formation of risk groups with background and precancerous diseases, as well as be accompanied by training the professional personnel and introduction of modern diagnostic and treatment technologies in practice.

Key words: tracheal, bronchial and lung cancer; morbidity; mortality; Republic of Sakha (Yakutia).

For citation. Gordienko V.P. Cancer of the trachea, bronchi and lung in a separate region of the Far East. *Amur Medical Journal*. 2022. №.2. pp. 39-47.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_39

Таблица 1. Динамика заболеваемости ЗНО населения Республики Саха (Якутия)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Абс.	Показатель на 100 тыс.		Абс.	Показатель на 100 тыс.	
		«Грубый»	Стандарти- зованный		«Грубый»	Стандарти- зованный
1998 г.	204	40,65	56,56	120	23,69	26,66
2003 г.	204	44,22	58,65	86	17,72	18,00
2008 г.	219	47,54	55,94	77	15,72	14,79
2013 г.	214	46,14	49,22	93	18,93	13,83
2020 г.	233	49,04	42,26	105	20,92	13,52
Среднее арифм., М	215	45,52	52,53	96,2	19,4	17,36
Ошибка ср. арифм, m	5,4	1,454	3,01	7,506	1,37	2,457
Стандарт. откл. (сигма), s	12,1	3,25	6,74	16,78	3,05	5,493
Прирост/убыль, %	+ 14,22	+ 20,64	- 25,28	- 12,50	- 11,70	- 49,29
Среднегодовой прирост/убыль, %	+ 2,84	+ 4,13	- 5,06	- 2,50	- 2,34	- 9,86

Абсолютное число случаев на конец года увеличилось в 1,5 раза, а показатель на 100 тыс. населения – с 35,0 в 1998 г. до 56,5 в 2020 г. С 1998 г. в Республике Саха (Якутия) индекс накопления контингентов по раку трахеи, бронхов и легкого имел постоянную тенденцию к повышению, но он существенно отставал от уровней в ДФО (3,2) и РФ (3,4). Данный показатель оставил онкологическую службу республики на предпоследнем месте среди одиннадцати территорий Дальневосточного федерального округа (табл. 4).

Патоморфологическое исследование злокачественных опухолей остается одним из важнейших и обязательных методов диагностики, играющим огромную роль в формировании диагноза онкологическому больному с возможным прогнозированием продолжительности жизни и ее качества. Индивидуальный характер морфологии ЗНО, их происхождение и степень атипии клеток играют определенную роль в выборе способов оказания специализированной помощи онкологическим больным с учетом достижений современной медицины. Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов рака трахеи, бронхов и легкого за исследуемый период времени имела тенденцию к постоянному увеличению числа больных с верифицированным процессом (2020 г. – 88,9%, РФ – 84,7%; 1998 г. – 37,1%), что положительно характеризует патоморфологическую службу Республики Саха (Якутия) с последующей рекомендацией ее дальнейшего продвижения к 100-процентному рубежу (табл. 5).

Недостаточная активность выявления рака

трахеи, бронхов и легкого на ранних этапах формирования патологического процесса (I-II ст. – 19,0%) определяет и низкий уровень удельного веса больных, состоящих на учете 5 и более лет (26,8%). Сравнение с показателем 1998 г. (26,7%) показало отсутствие существенного улучшения этого вида статистической отчетности в республике. В то же время, абсолютное количество больных, наблюдавшихся 5 и более лет, увеличилось в 1,6 раза (2020 г. – 147; 1998 г. – 92), что, однако, не может считаться удовлетворительным, т.к. соотношение умерших к числу оставшихся в живых (4:1) в течение первого года после установления диагноза не дает повода для оптимизма – только один из пяти выявляемых больных живет 5 и более лет (табл. 6).

Одним из наиболее объективных критериев оценки здоровья населения является показатель смертности, который на территории Республики Саха (Якутия) определялся неоднозначными цифровыми колебаниями (табл. 7). Абсолютное число умерших от рака трахеи, бронхов и легкого за прошедший период увеличилось на 19,4% (2020 г. – 209; 1998 г. – 175) у мужчин и уменьшилось на 22,2% (2020 г. – 84; 1998 г. – 175) – у женщин. Соотношение абсолютного числа ушедших из жизни больных со злокачественными опухолями дыхательной системы в 2020 г. составило 2,5:1,0 не «в пользу» мужского населения республики, что может свидетельствовать о недостаточной работе первичного звена здравоохранения по своевременному выявлению заболевания на ранних этапах развития болезни. Как правило, высокая смертность характерна для

Таблица 2. Заболеваемость и смертность (стандартизованные показатели). Индекс достоверности учета (ИДУ) в ДФО

Территория ДФО	Заболеваемость						Смертность						Индекс достоверности учета					
	1998г.			2020г.			1998г.			2020г.			1998г.			2020г.		
	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж
Приморский край	36,87	73,11	13,20	26,04	50,14	10,01	35,81	73,09	11,44	23,35	46,61	8,08	0,97	0,99	0,87	0,89	0,93	0,81
Хабаровский край	39,78	81,33	12,44	26,71	54,30	10,10	34,55	73,63	9,30	21,21	44,89	7,44	0,87	0,91	0,75	0,79	0,83	0,74
Амурская область	37,31	75,83	9,74	27,73	54,84	11,30	31,98	67,33	7,22	28,53	59,74	9,57	0,86	0,89	0,74	1,03	1,09	0,89
Камчатский край	27,58	59,89	7,42	23,82	43,02	12,42	28,67	61,20	9,51	15,28	31,61	5,13	1,04	1,02	1,28	0,64	0,73	0,41
Магаданская область	44,93	84,74	19,52	31,67	59,65	11,22	39,02	74,70	16,63	27,09	50,62	10,11	0,89	0,88	0,85	0,86	0,85	0,90
Сахалинская область	37,96	82,27	10,00	34,95	63,99	17,69	33,64	73,27	8,57	24,77	49,21	10,10	0,87	0,89	0,86	0,71	0,77	0,57
Забайкальский край	-	-	-	26,29	45,02	14,04	-	-	-	27,16	51,20	11,99	-	-	-	1,03	1,14	0,85
Чукотский автономный округ	17,59	22,99	11,59	25,09	43,07	10,47	27,08	45,52	12,93	17,55	16,92	17,09	1,54	1,98	1,12	0,72	0,39	1,63
Республика Бурятия	25,83	50,53	9,44	25,40	45,05	12,95	27,17	52,41	9,68	24,22	46,25	10,79	1,05	1,04	1,03	0,95	1,03	0,83
Республика Саха (Якутия)	38,99	56,66	25,66	25,54	42,26	13,52	33,92	48,20	23,13	21,99	38,78	10,81	0,87	0,85	0,90	0,86	0,90	0,80
Еврейская авт. обл	35,36	72,11	8,31	36,27	66,86	17,40	36,49	77,35	8,95	30,09	60,33	11,56	1,03	1,07	1,08	0,83	0,90	0,66
ДФО	-	-	-	27,01	50,34	11,99	-	-	-	23,84	47,03	9,27	-	-	-	0,88	0,93	0,77
Россия	30,41	65,87	7,20	20,27	40,22	7,32	28,09	6,00	0,12	17,85	37,20	5,50	0,93	0,10	0,02	0,88	0,92	0,75

регионов с высокими уровнями заболеваемости (Магаданская – 44,9‰/1000, Амурская – 37,3‰/1000 и Еврейская автономная – 35,3‰/1000 области). Среди одиннадцати регионов Дальнего Востока Республика Саха (Якутия) по показателю смертности заняла в 2020 г. девятое место.

Сведения о динамике летальности на первом году с момента постановки диагноза дают представление об основных показателях противораковой борьбы на исследуемой территории с учетом ранней диагностики и запущенности злокачественного процесса. Тенденция снижения одногодичной летальности в исследуемом периоде времени наблюдалась на всех территориях ДФО, что не дает повода для оптимистичного прогноза, так как практически каждый второй больной раком трахеи, бронхов и легкого умирал в течение 12 месяцев после установления диагноза. В Республике Саха (Якутия), к сожалению, наблюдалась аналогичная ситуация (2020 г. – 51,0%; 1998 г. – 77,9%), которая требует к себе самого пристального внимания специалистов. Подобная ситуация с больными раком трахеи, бронхов и легкого, когда почти 50% пациентов с данной патологией подлежали только симптоматическому лечению, наблюдалась во всех территориальных образованиях Российской Федерации на протяжении многих лет (табл. 8).

Важным в оценке деятельности онкологической службы является соотношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV ст.) предыдущего года, которое не должно превышать 1,0 и всегда стремиться к наименьшим цифровым значениям. В Республике Саха (Якутия) этот показатель с

1998 г. имел волнообразные цифровые значения (2020 г. – 1,29; 2008 г. – 1,69; 1998 г. – 1,49), но никогда не опускался ниже единицы, что может свидетельствовать о частых клинических ошибках в оценке распространенности опухолевого процесса при первичном обращении или недостатках учета онкологических больных, что в свою очередь, объясняет увеличение количества смертей на ранних сроках развития злокачественного новообразования.

В последние десятилетия для восточных регионов России было характерно постоянное увеличение числа больных с онкологической патологией, в структуре которой одно из первых мест по заболеваемости и смертности занимают злокачественные новообразования дыхательной системы. Поэтому изучение эпидемиологических аспектов данной группы новообразований в столь масштабном климатически и географически гетерогенном регионе, каким является Республика Саха (Якутия), представляется весьма актуальным.

На территории республики заболеваемость населения раком трахеи, бронхов и легкого за исследуемый период представлена отрицательными темпами прироста/убыли у мужчин (-25,3%) и у женщин (-49,3%). Снижение этих показателей с 1998 г. по 2020 г. обусловлено некоторым улучшением выявляемости онкологических больных на ранних стадиях развития онкопроцесса (2020 г. – 19,0%; 1998 г. – 6,2%) и снижением числа больных в запущенной стадии (IV) заболевания (2020 г. – 45,8%; 1998 г. – 50,8%). Некоторое улучшение профилактической работы и диагностики начальных проявлений опухолевой болезни на фоне остающейся высокой

Таблица 3. Динамика распределения случаев ЗНО по стадиям заболевания

Год	Республика Саха (Якутия)									
	I-II		III		IV		Не установлена		Всего *	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1998	19	6,2	132	43	156	50,8	0	0,0	307	100
2003	23	9,2	110	44,2	116	46,6	0	0,0	249	100
2008	38	13,9	115	42,0	121	44,2	0	0,0	274	100
2013	37	13,0	97	34,0	151	53,0	0	0,0	285	100
2020	55	19,0	100	34,7	132	45,8	1	0,3	288	100

*Показатель запущенности в 2020 г. в РФ - 43,1%

Таблица 4. Индекс накопления контингентов больных с ЗНО

Показатель		Республика Саха (Якутия)					ДФО	РФ
		1998г.	2003 г.	2008 г.	2013 г.	2020 г.	2020 г.	2020 г.
ИНК		1,2	1,5	1,5	1,5	2,0	3,2	3,4
Количество случаев на конец года	абс.	358	385	415	433	548	9186	144937
	на 100 тыс.	35,0	39,2	43,7	45,3	56,5	112,3	98,8

Таблица 5. Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов

Пол	Республика Саха (Якутия)														
	Абс.	1998 г.		2003 г.			2008 г.			2013 г.			2020 г. *		
		МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД		Абс.	МПД	
		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%
Оба пола	307	114	37,1	249	98	36,9	274	164	59,9	285	167	58,6	288	256	88,9
Мужчины	193	80	41,5	175	73	41,7	203	135	66,5	199	131	65,8	198	198	100
Женщины	114	34	29,8	74	19	25,7	71	29	40,8	86	36	41,9	90	58	64,4

* В 2020 году по Российской Федерации – 84,7%

Таблица 6. Удельный вес больных, состоявших на учете 5 лет и более

Показатель		Республика Саха (Якутия)					ДФО	РФ
		1998 г.	2003 г.	2008 г.	2013 г.	2020 г.	2020 г.	2020 г.
Количество больных на конец года	%	26,7	32,5	37,3	31,2	26,8	42,5	45,8
	Абс.	92	125	155	135	147	3904	66407

Таблица 7. Динамика смертности населения Якутии от рака трахеи, бронхов и легкого

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Абс.	Показатель на 100 тыс.		Абс.	Показатель на 100 тыс.	
		«Грубый»	Стандарти- зованный		«Грубый»	Стандарти- зованный
1998 г.	175	34,87	48,20	108	21,32	23,13
2003 г.	180	38,84	50,62	77	15,86	16,01
2008 г.	173	37,56	45,40	71	14,49	13,30
2013 г.	176	37,96	38,40	64	13,02	10,33
2020 г.	209	43,99	38,78	84	16,74	10,81
Среднее арифметич. М=	183	38,64	44,28	80,8	16,3	14,72
Ошибка ср. арифм. m=	6,7	1,492	2,47	7,559	1,41	2,308
Стандарт. откл.(сигма) s= 15	3,336	5,51	16,9	3,15	5,161	
Прирост/убыль, %	+19,42	+23,57	-19,55	-22,23	-21,52	-36,48
Среднегодовой прирост/убыль, %	+3,88	+4,71	-3,91	-4,45	-4,30	-7,28

Таблица 8. Летальность (%) на первом году с момента установления диагноза рака трахеи, бронхов и легкого (С 33,34) в регионах России

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	РК	ПФО	УФО	СФО	ДФО	РФ
2008 г.	56,1	56,7	53,8	-	-	57,0	52,3	55,1	55,0	55,4
2013 г.	50,8	63,8	50,4	51,1	-	53,3	46,3	55,2	52,0	51,8
2018 г.	48,0	47,5	47,7	49,3	50,2	50,7	50,1	50,7	46,1	49,0
2019 г.	45,6	46,6	47,9	51,7	52,2	49,3	50,0	51,6	47,6	48,4
2020 г.	48,7	48,6	46,0	47,7	49,8	48,4	50,4	51,6	49,1	48,8

Примечание: ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; РК – Республика Крым; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ.

заболеваемости и смертности не позволяет в настоящее время исключить данную патологию из поля зрения практического здравоохранения, оставляя ее в разделе наиважнейших проблем онкологии не только в Республике Саха (Якутия), но и во всей Российской Федерации.

Неудовлетворительными остаются цифры активного выявления на территории республики ЗНО трахеи, бронхов и легкого (20,8%), которые практически не отличались от показателей в ДФО (21,4%) и в РФ (22,8%). Несмотря на некоторое улучшение динамики показателей активного выявления онкологических больных за прошедшее время (+14,6%), следует отметить недостаточную эффективность мероприятий в отношении накопления активно выявляемых больных.

Ежегодный прирост контингента больных со злокачественными новообразованиями трахеи, бронхов и легкого (2020 г. – 2,0; 1998 г. – 1,2) не дает Республике Саха (Якутия) переместиться по этому показателю с последнего места среди территориальных образований Дальнего Востока.

Анализ динамики морфологически подтвержденных диагнозов рака трахеи, бронхов и легкого подтвердил в 2020 г. высокий уровень показателей у мужской половины заболевших (100%), в то время как у противоположного пола число подвергшихся верификации онкологического процесса составило только 64,6 %, что, естественно, уменьшало возможность оставшегося контингента больных (35,4%) получить квалифицированную медицинскую помощь, отвечающую современным стандартам лечения.

Одной из главных составляющих в оценке работы онкологической службы на территории является показатель удельного веса больных, состоящих на учете 5 и более лет, который лежит в основе квалифицированной медицинской помощи больным с ЗНО с момента постановки диагноза и на протяжении всей жизни пациента при постоянном наблюдении в специализированном учреждении. В таблице 6 отмечено динамичное увеличение этого контингента больных вплоть до 2020 г. В последующем снижение показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями можно объяснить низкой выявляемостью по причине распространения коронавирусной инфекции (COVID – 19). Цифровые значения удельного веса больных, состоящих на учете 5 и более лет (2020 г. – 26,8%), указывают на большие резервы онкологической службы Республики Саха (Якутия), т.к. показатели по ДФО (42,5%) и по РФ (45,8%), не являясь приоритетными, выше республиканских.

Снижение стандартизованных показателей числа умерших среди больных раком трахеи, бронхов и легкого характеризовалось неоднозначными темпами у женского и мужского населения республики с соотношением 1:1,75. Минимально-максимальные уровни смертности находились в пределах от 170 до 222‰ у мужчин и от 63 до 98‰ – у женщин в различные годы исследуемого периода. Динамика цифровых значений заболеваемости и смертности подтвердила известное положение о зависимости этих двух составляющих: в регионах с высокой заболеваемостью, как правило, фиксируется и высокая смертность. Летальность

на первом году с момента постановки диагноза характеризовалась крайне неблагоприятными цифровыми значениями, не отличаясь от других регионов ДФО, когда каждый второй выявляемый больной не подлежал радикальному лечению. Аналогичная картина наблюдалась во всех регионах Российской Федерации, что связано с высоким уровнем запущенности (IV стадия) основного заболевания.

Выводы

Анализ стандартизованных показателей (мировой стандарт) заболеваемости и смертности населения Республики Саха (Якутия) при раке трахеи, бронхов и легкого позволяет сделать выводы об их динамичном снижении в период 1998-2020 гг., конкретные причины которого в настоящее время указать не представляется возможным.

Ограничения в оказании высококачественной медицинской помощи большому числу заболевших раком трахеи, бронхов и легкого объясняются неудовлетворительной диагностикой ранних проявлений ЗНО (19,0%) и высоким уровнем запущенности (45,8%) онкопроцесса у первично выявляемых больных на территории республики.

Необходимым условием улучшения медицинской помощи больным является повышение онкологической настороженности врачей первичного звена здравоохранения с обязательным проведением работы среди населения для повышения уровня их осведомленности о злокачественных новообразованиях.

Актуальным остается выполнение практическим здравоохранением Республики Саха (Якутия) приоритетных задач дальнейшего совершенствования службы, к которым прежде всего относится подготовка квалифицированных кадров с возможностью обучения их в ведущих онкологических клиниках страны.

Через средства массовой информации необходимо знакомить население с ранними признаками рака трахеи, бронхов и легкого, формируя у него четкое представление о возможности полного излечения болезни при своевременном обращении за медицинской помощью.

При раке трахеи, бронхов и легкого в Республике Саха (Якутия) остается высоким соотношение одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV стадия) предыдущего года, которое превышает единицу (1,29), что говорит о недостаточном качестве работы онкологической службы при обработке статистических данных и возможных ошибках при регистрации причин смерти. Подобная картина отмечена на всех территориях Дальнего Востока.

Литература

1. Россия в цифрах 2020: Краткий статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М. ООО «Буки-Веди». 2021. 275 с.
2. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова М.П. Актуальные проблемы адаптационной экологической и восстановительной медицины. М. 2006. 28 с.
3. Балашов П.Ю., Старинский В.В., Александрова Л.М. Кадровые ресурсы онкологической службы

России. Евразийский онкологический журнал// 2014. 3 (03). С. 976

4.Higginson J., Muir C.S., Munoz N. Human Cancer Epidemiology and Environmental Causes// [Digital printing] Cambridge [etc]: Cambridge univ. Press. 1999. XXV. 577 с.

5.Гордиенко В.П. , Вахненко А.А., Екония Д.Т. Рак трахеи, бронхов и легкого в Дальневосточном Федеральном округе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. № 71. С. 71-79

6.Гордиенко В.П., Вахненко А.А.. Возможные факторы социального риска онкологической патологии в отдельно взятом регионе.. Сибирский медицинский журнал. 2012. 115 (8). С.86-89.

7.Всемирная организация здравоохранения. 1995. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. Всемирная организация здравоохранения. 633 с. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>

8.Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. № 3. С. 1-11. URL: <http://vestnik.mednet.ru>

9.Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Этапы развития системы объективной оценки деятельности онкологической службы России и СЗФО РФ (заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность, медиана выживаемости, наблюдаемая и относительная выживаемость больных злокачественными новообразованиями). Часть I. Медико-биологические науки // Формулы фармации. 2020. 2 (4). С. 46-55. doi:10.17816/phf52981/2713-153X-2021-1-3-46-55

10.Гордиенко В.П., Побережский А.В. Индекс достоверности учёта в оценке состояния медицинской помощи онкологическим больным в ДВФО // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. 1 (68). С. 1-24. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-7

11.Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учёта – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных// Вопросы онкологии. 2019. 65 (4). С. 510-515.

12.Злокачественные новообразования в России в 2020 году заболеваемость и смертность: А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, редакторы. М. ООО «АНТИФ». 2021. 251 с.

13.Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность). В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.В. Ременник, редакторы. М. ООО «АНТИФ». 1999. 224 с.

14.Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, редакторы. М. МНИОИ им. П.А. Герцена. 2021. 236 с.

15.Состояние онкологической помощи населению России в 1998 году. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Л.В. Ременник, редакторы М. 1999. 167 с.

Reference

1.Russia in Figures 2020: Brief Statistical Digest. Federal State Statistics Service (Rosstat). М. ООО «Buki-Vedi». 2021. 275 с.

2.Agadzhanian N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova M.P. Actual problems of adaptation

ecological and rehabilitation medicine. М. 2006. 28 с.

3.Balashov P.Y., Starinsky V.V., Aleksandrova L.M. Personnel resources of oncological service of Russia// Eurasian Journal of Oncology. 2014. 3 (03). С. 976

4.Higginson J., Muir C.S., Munoz N. Human Cancer Epidemiology and Environmental Causes// [Digital printing] Cambridge [etc]: Cambridge univ. Press. 1999. XXV. 577 с.

5. Gordienko V.P. , Vakhnenko A.A., Ekonia D.T. Tracheal, bronchial and lung cancer in the Far Eastern Federal District // Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology. 2019. № 71. С. 71-79

6.Gordienko V.P., Vakhnenko A.A. Possible factors of social risk of oncological pathology in a single region// Siberian Medical Journal. 2012. 115 (8). С.86-89.

7.World Health Organization. 1995. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th revision: Volume 1: Part 2. World Health Organization. 633 с. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>.

8.Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapagina O.V., Rolko E.M. Main directions of improvement of medical care for cancer patients in modern socio-economic conditions of a single region // Social aspects of public health. 2014. № 3. С. 1-11. URL: <http://vestnik.mednet.ru>

9.Merabishvili V.M., Belyaev A.M. Stages of development of the system of objective assessment of oncological service in Russia and North-Western Federal District of Russia (morbidity, mortality, accounting reliability, year mortality, median survival, observed and relative survival rate of malignant neoplasms). Part I. Medico-biological sciences // Formulas of Pharmacy. 2020. 2 (4). С. 46-55. doi:10.17816/phf52981/2713-153X-2021-1-3-46-55

10.Gordienko V.P., Poberezhetsky A.V. Index of accounting reliability in assessing the state of medical care for cancer patients in FEFD // Social aspects of public health. 2022. 1 (68). С. 1-24. doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-7

11.Merabishvili V.M. Index of accounting reliability - the most important criterion for objective assessment of oncological service for all localizations of malignant neoplasms, regardless of the level of mortality of patients // Oncology issues. 2019. 65 (4). С. 510-515.

12.Malignant neoplasms in Russia in 2020 morbidity and mortality: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, editors. М. ООО «АНТИФ». 2021. 251 с.

13.Malignant neoplasms in Russia in 1998 (morbidity and mortality). V.I. Chissov, V.V. Starinsky, L.V. Remennik, editors. М. ООО «АНТИФ». 1999. 224 с.

14.State of cancer care to the population of Russia in 2020. Kaprin A.D., V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, editors. Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen. 2021. 236 с.

15.State of Cancer Care in Russia in 1998. V.I. Chissov, V.V. Starinsky, L.V. Remennik, editors М. 1999. 167 с.

Статья поступила в редакцию 31.07.2022.; принята после рецензирования 10.08.2022; принята к печати 15.08.2022.

Координаты для связи

Гордиенко Виктор Петрович, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: gen-45@rambler.ru

УДК 618.175

Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН
С ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМНОРЕЕЙ
В АНАМНЕЗЕ****Введение**

Как показывают исследования, в настоящее время среди гинекологических заболеваний у девочек-подростков наиболее распространенными являются нарушения менструальной функции (НМФ). Среди них наиболее часто встречается олигоменорея [1, 3, 4, 6, 7]. При этом заболеваемость олигоменореей имеет тенденцию к увеличению, как в Российской Федерации, так и во всем мире [2, 3, 10]. Исследования показали, что среди женщин репродуктивного возраста, у которых в пубертатном периоде была первичная олигоменорея, 21,4% входят в группу риска по снижению фертильности. Кроме того, у женщин с олигоменореей наблюдается большее количество осложнений беременности, в частности, самопроизвольный аборт встречается значительно чаще (21%) в сравнении с общей популяцией (0,9%) [3, 4, 8].

Установлено, что нарушение репродуктивной функции у женщин с олигоменореей в анамнезе повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и формирования поликистозных яичников [9].

Цель исследования – составить и описать клиничко-лабораторную характеристику женщин с первичной олигоменореей в анамнезе.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 140 женщин с первичной олигоменореей в анамнезе

(основная группа) и 50 гинекологически здоровых женщин с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде (контрольная группа).

Критерии включения в исследование:

– женщины репродуктивного возраста с первичной олигоменореей в пубертатном периоде (отсутствие самостоятельных менструаций с менархе в течение от 42 дней до 6 месяцев при своевременном общепопуляционном возрасте менархе);

– гинекологически здоровые женщины с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде;

– подписание информированного согласия на обследование и проведение прегравидарной подготовки.

Критерии исключения:

– ожирение;

– болезни эндокринной системы, подтвержденные клиническими и гормональными исследованиями;

– наличие суб- и декомпенсированных соматических болезней;

– врожденные аномалии и хромосомные нарушения;

– воспалительные болезни женских тазовых органов (острые и хронические в стадию обострения);

– невоспалительные болезни женских половых органов;

– новообразования.

По данным первичной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного) изучен характер нарушений менструальной функции в анамнезе, лечение и диспансерное наблюдение. В репродуктивном возрасте у женщин изучены анамнестические данные, соматический статус, менструальная функция, гинекологические заболевания и репродуктивная функция.

Длительность лютеиновой фазы определялась женщинами самостоятельно посредством измерения базальной температуры, овуляция определялась также самостоятельно с помощью экспресс тест-систем для определения лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче.

Резюме. Цель исследования – дать клиничко-лабораторную характеристику женщин с первичной олигоменореей в анамнезе. Проспективное исследование 140 женщин с первичной олигоменореей в анамнезе и 50 женщин с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде. Методы исследования – общеклинические и лабораторные: исследование гормонов и ангиогенных факторов роста в сыворотке крови методом ИФА, а также, исследование биоптатов эндометрия. При исследовании установлено, что продолжительность лютеиновой фазы у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе меньше, чем у женщин с правильным ритмом менструаций в анамнезе ($9,48 \pm 0,90$ против $14,26 \pm 0,85$ дня ($p < 0,001$)). При нормогонадотропной функции гипофиза в сыворотке крови снижена концентрация прогестерона в лютеиновую фазу по сравнению с контрольной группой ($29,82 \pm 1,16$ против $51,23 \pm 2,02$ нмоль/л; $p < 0,001$). При биопсии эндометрия на 20-22 день менструального цикла, его состояние не соответствует должному. У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе отмечается низкий ангиогенный потенциал, что выражается снижением концентрации ангиогенных факторов в сыворотке крови. Заключение: у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе в репродуктивном возрасте формируется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла.

Ключевые слова: первичная олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, ангиогенез. **Для цитирования.** Стокоз К.Ю., Лысяк Д.С. Клиничко-лабораторная характеристика женщин с первичной олигоменореей в анамнезе. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 48-52.

DOI:10.2448/23115068_2022_2_48

Исследовали концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина, кортизола, общего тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), эстрадиола на 3–4 день менструального цикла, VEGF-A, sVEGFR1, прогестерона и эстрадиола на 20–24 день менструального цикла.

Гормоны в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов ФСГ-ИФА-БЕСТ кат. № X-3974 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), ЛГ-ИФА-БЕСТ кат. № X-3976 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «Пролактин-ИФА-БЕСТ» кат. № X-3960 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), Кортизол-ИФА-БЕСТ кат. № X-3964 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), Тестостерон-ИФА-БЕСТ кат. № X-3972 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), ДЭАС-ИФА кат. № K215 (ООО «ХЕМА», г. Москва), «Прогестерон-ИФА-БЕСТ» кат. № D-3978 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «ЭСТРАДИОЛ-ИФА» кат. № K208 (ООО «ХЕМА», г. Москва) в соответствии с протоколами для постановки ИФА от производителя. Концентрация VEGF-A в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием набора «VEGF Human ELISA Kit» кат.номер BMS277-2 (Bender MedSystems, Австрия). Концентрация sVEGFR1 в сыворотке крови определялась методом ИФА с использованием набора «VEGF Receptor 1 (Soluble) Human ELISA Kit» кат.номер BMS268-3 (Bender MedSystems, Австрия). ИФА проводился на автоматическом иммуноферментном анализаторе ALEGRIA, кат. № ORG 300 («ORGenTec Diagnostika», Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2007, Statistica 10.0, MedCalc 13.0.

Нормальность распределений проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данных применялись параметрические методы. Для оценки непрерывных величин, они были представлены как средние и стандартные отклонения в формате $M \pm SD$,

где M – средне арифметическое, SD – стандартное отклонение. Категориальные данные были представлены в виде процентов.

Анализ статистической значимости различий между подгруппами проводился путем дисперсионного анализа. При статистической значимости различий между подгруппами они сравнивались попарно с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистическое исследование различия частот в двух независимых группах проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе установлено, что продолжительность менструального цикла у женщин основной группы в пубертатном периоде составляла от 45 до 112 дней (в среднем $76,42 \pm 20,06$ дня) в контрольной группе – $27,78 \pm 1,40$ дней ($p < 0,001$). Между подгруппами различия недостоверны ($p = 0,786$).

В пубертатном периоде все женщины основной группы получили лечение. Гормонотерапия эстроген-гестагенами в составе КОК, проводилась 114 (81,4%) девочкам-подросткам, в остальных 26 случаях (18,6%) проводилось негормональное лечение с применением иглорефлексотерапии, циклической витаминотерапии, физиотерапевтических методов лечения. К окончанию пубертатного периода у всех женщин основной группы установился правильный ритм менструаций.

Различия в подгруппах недостоверны ($p = 0,923$).

При исследовании соматической патологии у женщин обследуемых групп достоверных различий не выявлено ($p = 0,148$). Наиболее часто встречались болезни органов дыхания (J00-J99).

Средний возраст менархе у женщин обследуемых групп достоверно не отличался ($p = 0,575$) и составил $12,06 \pm 0,82$ года в основной

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH PRIMARY OLIGOMENORRHEA IN THE ANAMNESIS

Stokoz K.Yu., Lysyak D.S.

FGBOU HE Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract. The aim of the research was to give a clinical and laboratory characterization of women with primary oligomenorrhea in the anamnesis. Materials and methods of research. A prospective research of 140 women with primary oligomenorrhea in the anamnesis and 50 women with the correct rhythm of menstruation during puberty. The research methods included general clinical methods and laboratory methods. Hormones and angiogenic growth factors in blood serum have been studied by ELISA, and an endometrial biopsy was performed. The research found that the duration of the luteal phase in women with primary oligomenorrhea in the anamnesis was less than in women with the correct rhythm of menstruation in the anamnesis (9.48 ± 0.90 vs. 14.26 ± 0.85 days ($p < 0.001$)). With the normogonadotropic function of the pituitary gland, the concentration of progesterone in the luteal phase in the blood serum decreased compared to the control group (29.82 ± 1.16 vs. 51.23 ± 2.02 nmol/l; $p < 0.001$). With a biopsy of the endometrium on the 20th - 22nd day of the menstrual cycle, its condition did not correspond to the proper one. Women with primary oligomenorrhea had a low angiogenic potential, which was expressed by a decrease in the concentration of angiogenic factors in the blood serum. Conclusion. In women with primary oligomenorrhea in the anamnesis, in the reproductive age insufficiency of the luteal phase of the menstrual cycle was formed.

Key words: primary oligomenorrhea, luteal phase insufficiency, progesterone, angiogenesis.

For citation. Stokoz K.Yu., Lysyak D.S. Clinical and laboratory characteristics of women with primary oligomenorrhea in the anamnesis. *Amur Medical Journal*. 2022. №2. pp. 48-52.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_48

Таблица. Концентрация гормонов и ангиогенных факторов роста в сыворотке крови у женщин обследуемых групп

Гормон	Контрольная группа, n=50	Основная группа, n=140	p	Референсные значения
ФСГ, МЕ/л	5,69 ± 0,26	6,42 ± 0,44	p < 0,001	2,5 – 10 МЕ/л
ЛГ, МЕ/л	6,02 ± 0,25	7,29 ± 0,51	p < 0,001	1,9 – 12,5 МЕ/л
Пролактин, мМЕ/л	316,26 ± 37,62	370,85 ± 9,67	p < 0,001	59 – 619 мМЕ/л
ЛГ/ФСГ	1,06 ± 0,07	1,14 ± 0,11	p < 0,001	1 – 1,5
Кортизол, нмоль/л	284,24 ± 31,20	342,18 ± 7,38	p < 0,001	101,2 – 535,7
ДГЭА-S, мг/л	2,14 ± 0,22	2,31 ± 0,14	p < 0,001	1,5 – 4,0 мг/л
Тестостерон общий, нмоль/л	2,07 ± 0,30	2,32 ± 0,13	p < 0,001	0,52 – 2,6 нмоль/л
Эстрадиол (фолликулиновая фаза), пмоль/л	370,98 ± 10,18	324,77 ± 9,14	p < 0,001	68 – 1269 пмоль/л
Эстрадиол (лютеиновая фаза), пмоль/л	253,16 ± 9,79	277,06 ± 13,65	p < 0,001	91 – 861 пмоль/л
Прогестерон, нмоль/л	51,23 ± 2,02	29,82 ± 1,16	p < 0,001	5,3 – 86,0 нмоль/л
VEGF-A, пг/мл	246,82 ± 5,78	110,94 ± 6,19	p < 0,001	
sVEGFR1, пг/мл	201,72 ± 5,75	133,96 ± 5,04	p < 0,001	

Примечание: p – степень достоверности различий показателей между контрольной группой и основной группой.

группе и $11,99 \pm 0,58$ года – в контрольной. Длительность менструаций у женщин основной группы была короче ($3,51 \pm 0,30$ дня), чем в контрольной группе ($3,94 \pm 0,82$ дня; $p < 0,001$). Кровяные выделения всеми женщинами оценивались как умеренные.

Продолжительность менструального цикла в основной группе была меньше в сравнении с контрольной группой ($23,55 \pm 0,85$ и $28,32 \pm 0,93$ дня соответственно; $p < 0,001$). У женщин основной группы лютеиновая фаза менструального цикла была достоверно короче, чем в контрольной группе, и составляла $9,48 \pm 0,90$ против $14,26 \pm 0,85$ дня ($p < 0,001$).

Болезни женских тазовых органов (N70 – N98) в контрольной группе не выявлены. На момент обследования у женщин основной группы не выявлено воспалительных или невоспалительных болезней женских половых органов. В анамнезе у женщин основной группы выявлены невоспалительные поражения яичников, представленные кистами яичников (N 83), диагностированы у 14 (10,0%) женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, 7 из них (5,0%) проведено гормональное лечение с применением эстроген-гестагенов в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), у всех лечение было эффективным. Лапароскопическая цистэктомия проведена у 7 (5,0%) женщин. Показанием явился разрыв кисты яичника и внутрибрюшное кровотечение. После хирургического лечения женщины принимали КОК.

Всем женщинам выполнялась биопсия

эндометрия, при этом у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе было выявлено отставание гистологической картины от должной на 20-22-й день менструального цикла, что соответствует критериям постановки диагноза недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла.

В таблице представлено исследование гормонов в сыворотке крови у женщин обследуемых групп. При исследовании гонадотропных гормонов установлено, что концентрация ФСГ у женщин основной группы была достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Концентрация ЛГ у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе также была выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе в сравнении с контрольной было достоверно выше.

Несмотря на достоверные различия концентраций ФСГ и ЛГ у женщин обследуемых групп, у всех женщин показатели были в пределах референсных значений, что свидетельствовало о нормогонадотропной функции гипофиза.

Концентрация пролактина в сыворотке крови у женщин основной группы была достоверно выше, в сравнении с контрольной группой, но не выходила за пределы референсных значений.

При исследовании надпочечниковых гормонов, установлено, что концентрация кортизола в сыворотке крови у женщин основной группы достоверно выше в сравнении с контрольной. Концентрации дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-S) и общего тестостерона также были выше у женщин основной группы (p

< 0,001), но не выходили за пределы референсных значений. Концентрации ДГЭА-S и кортизола находились в пределах референсных значений, что позволило исключить надпочечниковую гиперандрогению. Увеличение концентрации общего тестостерона у женщин основной группы объясняется гиперплазией стромы и тека-ткани яичников, вследствие повышения концентрации ЛГ в сыворотке крови.

В фолликулиновую фазу менструального цикла исходная концентрация эстрадиола в сыворотке крови у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе была ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

В лютеиновую фазу у женщин основной группы концентрации эстрадиола и прогестерона были достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$).

Следовательно, снижение концентрации эстрадиола в фолликулиновую фазу у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе явилось предиктором формирования неполноценного фолликула и желтого тела в яичнике. Неполноценное желтое тело секретирует меньшее количество прогестерона, что также было установлено при обследовании. Снижение концентрации прогестерона в сыворотке крови считается одним из критериев формирования НЛФ менструального цикла, и, в свою очередь, явилось предиктором формирования неполноценного эндометрия в фазу секреции менструального цикла.

Полноценный ангиогенез имеет большое значение как для формирования полноценного фолликула и, в дальнейшем, желтого тела в яичнике, так и для развития полноценного эндометрия и его секреторной трансформации. В свою очередь, полноценная секреторная трансформация необходима для имплантации бластоцисты в эндометрий и развития беременности. Одним из регуляторов ангиогенеза является VEGF-A, который, связываясь со своими тирозинкиназными рецепторами (VEGFR2), локализуясь в основном, на эндотелиальных клетках, вызывает каскад реакций, направленных на стимуляцию роста эндотелиальных клеток сосудов. Помимо рецепторов, расположенных на клетках, имеется также растворимая форма тирозинкиназных рецепторов (sVEGFR1), которые свободно циркулируют в крови и связывают VEGF-A, препятствуя таким образом ангиогенезу.

Как видно из таблицы, у женщин основной группы концентрация VEGF-A была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Концентрация sVEGFR1 в сыворотке крови у женщин основной группы была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой (таблица). Снижение концентраций VEGF-A и sVEGFR1 у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе свидетельствует о несовершенном ангиогенезе в яичниках и эндометрии и является предрасполагающим фактором к формированию НЛФ менструального цикла. Следует отметить, что концентрации VEGF-A и sVEGFR1 снижены за счет того, что фактор роста связывается с растворимым рецептором и тем самым не участвует в ангиогенезе.

Соотношение VEGF-A/sVEGFR1 отражает

ангиогенный потенциал. У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе данный показатель равен $0,83 \pm 0,05$, в то время, как у женщин контрольной группы – $1,22 \pm 0,05$ ($p < 0,001$). Следовательно, у женщин основной группы имеет место низкий ангиогенный потенциал, что приводит к снижению васкуляризации эндометрия и яичников.

Заключение

Таким образом, у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе выявлено укорочение лютеиновой фазы менструального цикла, при этом при гистологическом исследовании на 20-22 день эндометрий не соответствует должному. В сравнении с женщинами с правильным ритмом менструаций в пубертатном периоде, отмечается нарушение гормонального статуса, проявляющееся повышением концентраций ФСГ, ЛГ, пролактина, кортизола, общего тестостерона в сыворотке крови и снижением концентрации прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла. Ангиогенез у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе является несовершенным, о чем свидетельствует снижение концентраций VEGF-A и sVEGFR1, а также их соотношение. Следовательно, у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе имеет место НЛФ менструального цикла и низкий ангиогенный потенциал, которые являются неблагоприятными факторами для наступления и развития беременности.

Литература

1. Аполихина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М., Тимофеева, С. В., Басова, Т. А. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков // Consilium Medicum. - 2018. - Т.20, №6. - С. 60-65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65
2. Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - №3(68). - С. 22-23.
3. Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Салко И.Н., Стокоз К.Ю. Особенности течения беременности у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. - №2. – С. 47 – 50. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.47-50.
4. Лысяк Д.С., Стокоз К.Ю. Репродуктивное здоровье женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. - Москва, 2017. - С. 371-373.
5. Лысяк Д.С. Репродуктивное здоровье женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде: специальность 14.01.01-Акушерство и гинекологи: дис. ... д-ра мед. наук / Лысяк Денис Сергеевич. - Челябинск, 2017. - 251 с.
6. Уварова Е.В., Тарусин Д.И., Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Поленова М.А., Скоблина Н.А., Яцык С.П., Соколова С.Б., Лапонова Е.Д., Муравьева В.Н., Зенин В.В., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Профилактика нарушений репродуктивного

здоровья детей и подростков // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. - 2018. - №2. - С. 45-62.

7. Уварова Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2021. - Т.17, №2. - С. 51-64.

8. Carp, H.J.A. Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment / H.J.A. Carp. - Boca Raton : CRC Press, 2014. - 456 p. - ISBN 978-1-1383-2565-4.

9. Glueck, C.J. Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome / C.J. Glueck, J.G. Woo, P.R. Khoury [et al.] // Metabolism. - 2015. - Vol.64, №4. - P. 539-553.

10. Shilova, O.Y. Peculiarities of activation processes the cerebral cortex in oligomenorrhea of teenagers / O.Y. Shilova, M.A. Braginab // Journal of Siberian Federal university. Humanities and social sciences. - 2013. - Vol.9, №6. - P. 1388-1397.

References

1. Apolihina I.A., Bolotova N.V., Raygorodskiy Yu.M., Timofeeva S.V., Basova T.A. Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls // Consilium Medicum. - 2018. - Vol.20, №6. - P. 60-65. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.60-65.

2. Elesina I.G., Chebotareva Yu.Yu. Some aspects of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls // Pediatric and adolescent reproductive health. - 2016. - №3(68). - P. 22-23. (In Russ.).

3. Lysyak D.S., Bystritskaya T.S., Salko I.N., Stokoz K.Yu. Features of the course of pregnancy in women with menstrual dysfunction in puberty // Pacific medical journal. - 2019. - №2. - P. 47 - 50. (In Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.47-50.

4. Lysyak D.S., Stokoz K.Yu. Reproductive health of women with menstrual function disorders in puberty // Materials of XI International Congress on Reproductive medicine. - Moscow, 2017. - P. 371-373. (In Russ.)

5. Lysjak, D.S. Reproductivnoe zdorov'e zhenshin, imevshih narusheniya menstrual'noj funktsii v pubertatnom periode: special'nost' 14.01.01- Akusherstvo i ginekologi: dis. ... d-ra med. nauk / Lysjak Denis Sergeevich. - Cheljabinsk, 2017. - 251 p. (In Russ.).

6. Uvarova E.V., Tarusin D.I., Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Polenova M.A., Skoblina N.A., Yatsik S.P., Sokolova S.B., Laponova E.D., Murav'ova V.N., Zenin V.V., Gumenuk O.I., Chernenkov Yu.V. Prophylaxis of violations of reproductive health of children and teenagers // Problems of school and university medicine and health. - 2018. - №2. - P. 45-62. (In Russ.).

7. Uvarova E.V. Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodynon® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage // Pediatric and adolescent reproductive health. - 2021. - Vol.17, №2. - С. 51-64. (In Russ.).

8. Carp, H.J.A. Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment / H.J.A. Carp. - Boca Raton : CRC Press, 2014. - 456 p. - ISBN 978-1-1383-2565-4.

9. Glueck, C.J. Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome / C.J. Glueck, J.G. Woo, P.R. Khoury [et al.] // Metabolism. - 2015. - Vol.64, №4. - P. 539-553.

10. Shilova, O.Y. Peculiarities of activation processes the cerebral cortex in oligomenorrhea of teenagers / O.Y. Shilova, M.A. Braginab // Journal of Siberian Federal university. Humanities and social sciences. - 2013. - Vol.9, №6. - P. 1388-1397.

Статья поступила в редакцию 17.05.2022.; принята после рецензирования 06.06.2022.; принята к печати 10.06.2022.

Координаты для связи

Стокоз Константин Юрьевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: constoz@mail.ru.

Лысяк Денис Сергеевич, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, доцент. E-mail: denis_lysyak@mail.ru.

УДК 616.2-022

Петренко М.А., Штарберг М.А.,
Бородин Е.А.ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
КАТАРАКТОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ****Введение**

На сегодняшний день рассматриваются несколько молекулярных патогенетических механизмов развития катаракты [3]. Одним из главных признан окислительный стресс [2, 3]. Образующиеся при нем активные формы кислорода инициируют реакции свободнорадикального окисления, приводящие к агрегации молекул белков с осаждением образующихся комплексов. Этому способствует продукт перекисного окисления липидов, бифункциональный реагент – малоновый диальдегид (МДА), вызывающий сшивку волокон хрусталика. В результате возникают эффекты светорассеяния, и прозрачность хрусталика уменьшается. [2]. Определенная роль может принадлежать и развитию воспалительных изменений, поскольку окислительный стресс и воспаление рассматриваются как патогенетические партнеры [1, 5].

Катаракта часто возникает на фоне ряда хронических неинфекционных заболеваний, в частности, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Результаты

ряда работ указывают, что катаракта является коморбидным заболеванием для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8]. Целью настоящего исследования явилось выяснить особенности интенсивности окислительного стресса и воспаления у больных катарактой, развившейся на фоне ССЗ, СД и ХОБЛ при помощи определения окислительно модифицированных форм липидов, провоспалительных интерлейкинов и С-реактивного белка (СРБ) в крови и внутриглазной жидкости больных обследуемых групп.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение. Из этого числа у 80 пациентов катаракта возникла на фоне сопутствующих ССЗ, у 23 – на фоне ХОБЛ и у 18 на фоне СД. У 7 участников катаракта сочеталась с другими заболеваниями (заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический пиелонефрит, дисциркуляторная энцефалопатия, миастения, злокачественные новообразования). Контрольную группу составили 64 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях определяли содержание окисленных форм липидов на основании регистрации УФ-спектров поглощения липидных экстрактов, а именно диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению при 233нм ($E_{233\text{нм}}$), конъюгированных триенов и кетодиенов по поглощению при 278нм ($E_{278\text{нм}}$). Рассчитывали относительные показатели: отношение поглощения окисленных форм липидов к неокисленным $E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $E_{278\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ [6]. В плазме крови кроме перечисленных показателей

Резюме. Окислительный стресс и воспаление рассматриваются в качестве возможных молекулярных механизмов развития катаракты у больных хроническими неинфекционными заболеваниями.

Целью исследования явилось выяснить особенности интенсивности окислительного стресса и воспаления у больных катарактой, развившейся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких. В исследовании приняли участие 128 больных с катарактой, которым проводилось оперативное лечение. Контрольную группу составили 64 человека без клинических признаков острых и хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. В плазме крови, слезной и внутриглазной жидкостях определяли содержание окисленных форм липидов, содержание провоспалительных интерлейкинов и С-реактивного белка. Во всех группах больных по отношению к здоровым людям в плазме крови было увеличено содержание ранних продуктов окислительной модификации липидов, выраженное в наибольшей степени у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Среди определяемых цитокинов только ИЛ-18 был достоверно увеличен во всех группах больных, а достоверное увеличение ИЛ-8 было характерно для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Содержание неокисленных липидов во внутриглазной жидкости во всех группах больных с катарактой было в 3,9-5,5 раза ниже по отношению к слезной жидкости здоровых людей. За счет этого показатели, характеризующие отношение содержания окисленных и неокисленных форм липидов в группах больных, были в 2,5-5,5 раза выше. Окислительный стресс может являться фактором, способствующим развитию катаракты у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и хронической обструктивной болезнью легких, причем, наиболее высокое содержание в крови начальных продуктов свободнорадикального окисления липидов характерно для последней группы больных. Повышенное содержание провоспалительных ИЛ-8 и ИЛ-18 в группах больных указывает на возможную роль воспаления в развитии катаракты.

Ключевые слова: катаракта, окислительный стресс, воспаление, интерлейкины.

Для цитирования. Петренко М.А. Штарберг М.А., Бородин Е.А. Особенности окислительного стресса и воспаления у больных катарактой при хронических неинфекционных заболеваниях. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 53-57.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_53

определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ) по способности окислять ионы Fe^{2+} [4] и МДА по реакции с тиобарбитуровой кислотой [4]. Содержание интерлейкинов (ИЛ) и СРБ белка определяли методом ИФА, используя диагностикумы фирмы «Вектор Бест» (Россия).

Получить внутриглазную жидкость у здоровых людей невозможно. Поэтому в контрольной группе материалом для исследования явилась слезная жидкость. Метод УФ-спектроскопии высокочувствителен и позволяет анализировать липидные экстракты из слезной и внутриглазной жидкостей.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями поскольку при исследовании нормальности распределения с помощью программы StatPlus по критериям Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса, Шапиро-Уилка, Д'Агостино (асимметрия, эксцесс, общее) для подавляющего числа выборок нормальность была принята.

Исследование проведено с учетом этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и нормативными документами Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации №200 от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №7 от 07 ноября 2022 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены результаты определения содержания продуктов окисления липидов в плазме крови в обследованных группах. Содержание неокисленных форм липидов, оцениваемое как поглощение липидных экстрактов из сывороток крови при 204 нм (E_{204nm}), в группах больных с катарактой имело достоверные различия с контрольной группой только в группах с ХОБЛ и СД и было увеличено на 25-30%. Достоверные различия в содержании окисленных форм липидов в крови – ДК конъюгатов (E_{233nm}), конъюгированных диенов и кетодиенов (E_{278nm}) по отношению к лицам, вошедшим в контрольную группу, были характерны только для группы больных катарактой, развившейся на фоне ХОБЛ. Содержание ДК в этой группе было увеличено на 81%, а конъюгированных диенов и кетодиенов на 54% (табл.1).

Относительные показатели (отношение содержания окисленных форм липидов к неокисленным - E_{233nm}/E_{204nm} и E_{278nm}/E_{204nm}) не имели статистически значимых различий между группой здоровых людей и группами больных с катарактой на фоне ССЗ и СД. В немногочисленной группе больных катарактой на фоне прочих заболеваний выявлено достоверное снижение этих показателей в 1,7–1,9 раза по отношению к контрольной группе. Достоверное уменьшение относительного содержания конъюгированных диенов и кетодиенов (E_{278nm}/E_{204nm}) в 1,6 раза также характерно для больных катарактой и СД (табл.1).

Содержание ДК, ГЛ и МДА, выраженное в нмоль/мл, было увеличено во всех группах больных по отношению к здоровым людям от 22 до 120%, причем самые высокие величины были характерны для группы больных катарактой на

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATION IN CATARACT PATIENTS WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES

Petrenko M.A., Shtarberg M.A., Borodin E. A.

FSBEI HE Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk

Abstract. Oxidative stress and inflammation are considered as possible molecular mechanisms of cataract development in patients with chronic non-communicable diseases. The aim of the study was to elucidate the features of the intensity of oxidative stress and inflammation in patients with cataract that developed against the background of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. Materials and research methods. The study involved 128 patients with cataract who underwent surgical treatment. The control group consisted of 64 persons without clinical signs of acute and chronic diseases comparable in age and gender. In blood plasma, lacrimal and intraocular fluids, the content of oxidized forms of lipids, the content of pro-inflammatory interleukins and C-reactive protein were determined. Results. In all groups of patients in relation to healthy people in the blood plasma, the content of early products of oxidative modification of lipids was increased, which was most pronounced in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Among the determined cytokines, only IL-18 was significantly increased in all groups of patients, and a significant increase of IL-8 was characteristic of patients with cardiovascular diseases. The content of unoxidized lipids in the intraocular fluid in all groups of patients with cataract was 3.9-5.5 times lower in relation to the lacrimal fluid of healthy people. Due to this, the indicators characterizing the ratio of the content of oxidized and non-oxidized forms of lipids in the groups of patients were 2.5-5.5 times higher. Conclusion. Oxidative stress may be a factor contributing to the development of cataracts in patients with cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease, with the highest blood levels of the initial products of free radical lipid oxidation characteristic of the latter group of patients. The increased content of pro-inflammatory IL-8 and IL-18 in the groups of patients indicates a possible role of inflammation in the development of cataract.

Key words: cataract, oxidative stress, inflammation, interleukins

For citation. Petrenko M.A., Shtarberg M.A., Borodin E.A. Features of oxidative stress and inflammation in cataract patients with chronic non-communicable diseases. *Amur Medical Journal*. 2022. No. 2. pp. 53-57.

DOI:10.2448/23115068_2022_2_53

Таблица 1. Показатели окисленности липидов плазмы крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	E204 нм	E233 нм	E233нм /E204нм	E278нм	E278нм /E204нм	ДК (нмоль/мл)	ГЛ (нмоль/мл)	МДА (нмоль/мл)
Здоровые люди (n=26)	1	0,586±0,046	0,037±0,029	0,057±0,007	0,013±0,002	0,021±0,002	7,12±0,85	27,5±1,73	4,79±0,158
ХОБЛ (n=23)	2	0,761±0,051 P2,1=0,014	0,067±0,014 P2,1=0,021	0,090±0,021 P2,1=0,160	0,020±0,005 P2,1=0,013	0,029±0,004 P2,1=0,123	16,1±2,95 P2,1<0,001	42,3±2,67 P2,1<0,001	5,75±0,22 P2,1=0,001
ССЗ (n=80)	3	0,694±0,029 P3,1=0,892	0,041±0,0038 P3,1=0,942	0,067±0,006 P3,1=0,66	0,0128±0,001 P3,1=0,26	0,020±0,004 P3,1=0,49	11,3±1,05 P3,1<0,004	38,3±0,86 P3,1<0,001	5,40±0,076 3,1=0,001
СД (n=18)	4	0,733±0,055 P4,1=0,048	0,041±0,058 P4,1=0,965	0,051±0,006 P4,1=0,553	0,0094±0,001 P4,1=0,111	0,013±0,005 P4,1=0,011	11,2±1,58 P4,1<0,001	38,5±1,72 P4,1=0,001	5,66±0,254 P4,1=0,007
Прочие заболевания (n=7)	5	0,802±0,121 P5,1=0,133	0,032±0,011 P5,1=0,497	0,033±0,012 P5,1=0,048	0,0080±0,002 P5,1=0,088	0,011±0,003 P5,1=0,011	8,86±2,94 P5,1=0,329	36,9±0,71 P5,1<0,001	5,88±0,257 P5,1=0,005

фоне ХОБЛ (табл.1).

Наиболее высокое содержание в крови начальных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ДК, конъюгированных диенов и кетодиенов также было выявлено у больных катарактой на фоне ХОБЛ. Содержание более поздних продуктов – ГЛ и МДА не имело различий между группами больных (табл.1).

Среди определяемых в крови провоспалительных интерлейкинов только содержание ИЛ-18 было достоверно увеличено в 1,6–2,1 раза во всех группах больных с катарактой по отношению к здоровым людям. Статистически значимое увеличение ИЛ-8 было характерно для больных катарактой с ССЗ (в 2,9 раза) и прочими заболеваниями (в 1,6 раза), а содержание ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 не имело статистически значимых различий между группами. Содержание СРБ в обследуемых группах также практически не различалось (табл. 2).

Содержание неокисленных липидов ($E_{204\text{нм}}$) во внутриглазной жидкости у больных ХОБЛ и ССЗ и СД по отношению к слезной жидкости здоровых людей было ниже в 5,5 1,4 и 3,9 раза, соответственно (табл. 3). Содержание во внутриглазной жидкости окисленных форм липидов ($E_{233\text{нм}}$ и $E_{278\text{нм}}$) во всех группах больных с катарактой не имело достоверных различий с их содержанием в слезной жидкости здоровых людей. В отличие от этого, с учетом существенно более низкого содержания неокисленных липидов во внутриглазной жидкости у больных с катарактой относительные показатели ($E_{233\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ и $E_{278\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$), характеризующие отношение содержания окисленных и неокисленных форм липидов, во всех группах больных были в 2,5–5,5 раза выше. Исключение составили больные катарактой на фоне ССЗ у которых показатель $E_{278\text{нм}}/E_{204\text{нм}}$ во внутриглазной жидкости не имел достоверных

различий с аналогичным показателем в слезной жидкости здоровых людей (табл. 3).

Заключение

Среди обследованных больных катаракта чаще развивалась на фоне ССЗ. Окислительный стресс может являться фактором, способствующим развитию катаракты у больных ХОБЛ, ССЗ и СД, причем, наиболее высокое содержание в крови начальных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ДК, конъюгированных диенов и кетодиенов – характерно для больных катарактой на фоне ХОБЛ. Содержание более поздних продуктов – ГЛ и МДА – не имеет различий между группами больных. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-18 в группах больных указывает на возможную роль воспаления в развитии катаракты.

Литература

- 1.Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – №4. – С. 106-114. doi. Org/10.17116/jnevro2019119041106
- 2.Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романко Ю.С., Абакушина Е.В., Гречанинов В.Б. Факторы возникновения, патогенез развития лучевой катаракты // Вестник офтальмологии. - 2015. - №4 - С. 97-101. DOI 10.17116/oftalma2015131497-101
- 3.Королева И.А., Егоров Е.А. Возрастная катаракта: профилактика и лечение // РМЖ. Серия Клиническая офтальмология. - 2018. - №4. - С. 194-198. DOI:10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198
- 4.Феоктистова Н.А., Штарберг М.А., Бородин Е.А. Липиды крови, печени и головного мозга и их окислительная модификация у крыс, получавших

Таблица 2. Содержание интерлейкинов и СРБ в плазме крови в обследованных группах

Группы	№ п/п	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ИЛ-18 (пг/мл)	СРБ (пг/мл)
Здоровые люди (n=64)	1	2,36±0,33	4,30±0,67	4,23±0,67	157±16	3,12±0,32
ХОБЛ (n=17)	2	2,16±0,38 P2,1>0,802	6,58±1,58 P2,1=0,224	3,75±0,64 P2,1=0,519	248±18 P2,1<0,001	3,42±0,68 P2,1>0,664
ССЗ (n=60)	3	3,15±0,49 P3,1=0,178	12,6±1,68 P3,1<0,001	6,48±0,43 P3,1=0,219	333±26 P3,1<0,001	3,19±0,36 P3,1>0,836
СД (n=13)	4	1,84±0,37 P4,1=0,297	7,58±2,07 P4,1=0,164	4,76±0,87 P4,1=0,775	275±29 P4,1=0,002	3,71±0,75 P4,1=0,466
Прочие заболевания (n=6)	5	3,81±1,26 P5,1=0,308	6,96±0,91 P5,1=0,037	4,62±1,03 P5,1=0,865	309±71 P5,1=0,08	3,53±1,72 P5,1=0,821

Таблица 3. Показатели окисленности липидов в слезной и внутриглазной жидкостях в обследованных группах

Группы	№ п/п	E204нм	E233нм	E233нм/204нм	E278нм	E278нм/E204нм	ДК (нмоль /мл)
Слезная жидкость							
Здоровые люди (n=30)	1	1,39±0,113	0,087±0,014	0,076±0,010	0,0258±0,0055	0,0213±0,0039	2,24±0,21
Внутриглазная жидкость (больные с катарактой)							
ХОБЛ (n=12)	2	0,25±0,049 P2,1<0,001	0,104±0,042 P2,1=0,72	0,424±0,128 P2,1<0,002	0,0292±0,0056 P2,1=0,672	0,1261±0,0240 P2,1<0,001	4,11±1,64 P2,1=0,28
ССЗ (n=13)	3	1,01±0,112 P3,1=0,021	0,119±0,051 P3,1=0,23	0,186±0,032 P3,1=0,002	0,036±0,0152 P3,1=0,51	0,0241±0,0036 P3,1=0,61	4,57±1,04 P3,1=0,05
СД (n=7)	4	0,36±0,143 P4,1<0,001	0,132±0,070 P4,1=0,559	0,236±0,084 P4,1=0,155	0,0215±0,0071 P4,1=0,635	0,0786±0,0202 P4,1=0,124	5,11±2,7 P4,1=0,341

на протяжении жизни рацион, обогащенный соей // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 4. - С.73-77.

5.Хурцилава О.Г, Плужников Н. Н., Накатис Я. А. (ред.) Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монофафия. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 340 с., ISBN 978-5-89588-048-7

6.Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol.7 (11). - P.186-192.

7.Hejtmanck JF. The genetics of cataract: our vision becomes clearer // Am. J. Hum. Genet. - 1998. – Vol. 62(3). P. 520-525. DOI: 10.1086/301774

8.Miller DP, Watkins SE, Sampson T., Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2011. - Issue 6 – P. 467-76. DOI: 10.2147/COPD.S14247

References

1.Amelina I.P., E.YU. Solovieva E.Yu. Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases// S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019. - №4. - P. 106-114. (In Russ.) doi.Org/10.17116/jnevro2019119041106

2.Bely Yu.A., Tereshchenko A.V., Romanko Yu.S., Abakushina E.V., Grechaninov V.B. Triggering factors and pathogenesis of radiation cataract // The Russian Annals of Ophthalmology - 2015. - №4 - P. 97-101. (In Russ.) DOI 10.17116/oftalma2015131497-101

3.Koroleva I.A., Egorov E.A. Age-related cataract: prevention and treatment // Russian Medical Journal. Series Clinical ophthalmology - 2018. - №4. - P. 194-198. (In Russ.) (In Russ.) DOI:10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198

4.Feoktistova N.A., Shtarberg M.A., Borodin E.A. Blood, liver, and brain lipids and their oxidative modification in rats fed a lifetime diet enriched with soy. Far Eastern Medical Journal, 2017.-N 4.-pp.73-77. (In Russ.)

5.Khurtsilava O.G., Pluzhnikov N.N., Nakatis Ya.A.

(eds.) Oxidative stress and inflammation: pathogenetic partnership: Monograph. St. Petersburg: Publishing house of SZGMU im. I. I. Mechnikova. (In Russ.). 2012. - 340 p., ISBN 978-5-89588-048-7
6. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol.7 (11). - P.186-192.
7. Hejtmancik JF. The genetics of cataract: our vision becomes clearer // Am. J. Hum. Genet. - 1998. – Vol. 62(3). P. 520-525. DOI: 10.1086/301774
8. Miller DP, Watkins SE, Sampson T., Davis KJ. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2011. - Issue 6 – P. 467-76. DOI: 10.2147/COPD.S14247

Статья поступила в редакцию 07.11.2022.; принята после рецензирования 15.11.2022.; принята к печати 18.11.2022.

Координаты для связи

Петренко Мария Алексеевна, аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: windy87@mail.ru

Штарберг Михаил Анатольевич, научный сотрудник ЦНИЛа ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: sharberg@mail.ru

Бородин Евгений Александрович, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: borodin54@mail.ru

УДК 613.2:613.955

Курганова О.П.¹, Шептунов М.С.¹, Юргина О.М.², Новикова И.И.³, Заболотских Т.В.⁴, Коршунова Н.В.⁴

Управление Роспотребнадзора по Амурской области¹

г. Благовещенск
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области»²

г. Благовещенск
ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора³

г. Новосибирск
ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России⁴

г. Благовещенск

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ В СРАВНЕНИИ С СУБЪЕКТАМИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Профилактическая медицина

Введение

Здоровое питание является важнейшим компонентом здорового образа жизни, играет ключевую роль в гармоничном росте и развитии детей, определяет их высокую работоспособность, формирует здоровые пищевые стереотипы поведения. Во время обучения детей и подростков организм школьника испытывает повышенные нагрузки как умственные, так и физические, связанные с большим расходом энергии и с высокой потребностью в витаминах, макро- и микроэлементах [7].

Многочисленные эпидемиологические исследования по изучению питания детей и подростков, проводимые в последние годы в стране, указывают на недостатки в организации питания независимо от возрастной группы. Данные обстоятельства отражаются на состоянии здоровья детского населения.

Из общего числа факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье детей, приоритетным является школьный фактор и нарушение правил питания; главным недостатком в питании детей школьного возраста является несбалансированный рацион питания и нерегулярный прием пищи [1].

Алиментарнозависимые заболевания составляют значительную долю в структуре заболеваемости детского населения. У детей и подростков отмечается высокая частота болезней обмена веществ, анемий, заболеваний желудочно-кишечного тракта, и их распространенность увеличивается в последние годы. В среднем распространенность избыточной массы тела и ожирения среди школьников составляет 7-15% по всем возрастным группам.

Особое опасение вызывает заболеваемость алиментарнозависимыми заболеваниями у подросткового населения: в Амурской области показатели заболеваемости гастритом и дуоденитом у подростков старше 14 лет значительно превышают соответствующие показатели у детей до 14 лет, а также значительно превышают показатели по РФ (15,9 на 1000

населения).

Аналогичная параллель прослеживается и по таким заболеваниям, как язвенная болезнь желудка и ожирение: показатели заболеваемости среди подросткового населения значительно превышают показатели заболеваемости среди детей в возрасте до 14 лет. Заболеваемость ожирением среди подростков в 2020 году превышает аналогичную заболеваемость у детей до 14 лет в 2,28 раза, заболеваемость язвенной болезнью желудка – в 6,6 раз.

Показатель распространенности среди школьников заболеваний, требующих индивидуального подхода к организации питания, составил в Амурской области 226,4 на 100 тыс. детей (РФ – 269,8 на 100 тыс. детей). При этом сахарный диабет и пищевая аллергия обеспечили данный уровень заболеваемости суммарно на 96,1%.

В соответствии с задачами федерального проекта «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» (далее – федеральный проект «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография»), направленными на изучение причин эпидемических масштабов распространения в РФ ожирения и избыточной массы тела, было организовано и проведено в 4-й четверти 2020-2021 учебного года исследование по оценке питания детей школьного возраста [6].

Однако исследование по оценке питания детей школьного возраста Амурской области (общая численность обучающихся в общеобразовательных учреждениях 100 300 чел [9]), до 2021 года не проводилось.

Изложенное выше предопределяет

актуальность проведения научных исследований по гигиенической оценке организации питания не только в общеобразовательных учреждениях, но и в домашнем окружении, так как именно домашняя среда, а также вкусовые привычки и образ жизни родителей учащихся формируют культуру питания будущего школьника.

Цель исследования – изучение причин избыточной массы тела и ожирения у детей как предиктора болезней эндокринной системы и системы кровообращения для разработки мер профилактики (региональный уровень – Амурская область).

Материалы и методы

В исследовании по оценке питания детей школьного возраста на территории Амурской области в 2021 учебном году были использованы гигиенические, анкетно-опросные и статистические методы.

Исследования проведены в соответствии с методическими рекомендациями «МР 2.3.0237-21. 2.3. Гигиена питания. Подготовка и проведение мониторинга состояния питания обучающихся в общеобразовательных организациях. Методические рекомендации», утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ 12.03.2021 [3].

Анкетированием были охвачены три группы респондентов: руководители общеобразовательных организаций (n=58), организаторы (операторы) питания (n=9), обучающиеся общеобразовательных организаций и их родители (n=864, в том числе обучающихся 1-4 классов – 331 чел., 5-9 классов – 296 чел., 10-11 классов – 237 чел.

Резюме. В статье представлены результаты исследования по оценке питания детей школьного возраста, обучающихся на территории Амурской области, проведенного Управлением Роспотребнадзора по Амурской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области» в 2021 году. Целью исследования являлось изучение причин избыточной массы тела и ожирения у детей, как предиктора болезней эндокринной системы и системы кровообращения, для разработки мер профилактики (региональный уровень – Амурская область). Применялись гигиенические, анкетно-опросные и статистические методы исследования. Установлено, что показатель охвата школьников горячим питанием в Амурской области ниже показателя по Дальневосточному федеральному округу (далее по тексту – ДФО) и Российской Федерацией (далее – РФ), вследствие низких показателей охвата питанием обучающихся «5-9 классов» и «10-11 классов». При этом заболеваемость алиментарно-зависимыми болезнями детей младших классов значительно ниже аналогичных показателей у детей подросткового возраста. Удельный вес детей с избыточной массой тела и ожирением также превышает аналогичные показатели по ДФО и РФ. Проведено ранжирование показателей, характеризующих нездоровые стереотипы пищевого поведения учащихся. Удельный вес респондентов (из числа родителей и учащихся), оценивших питание в школе на «хорошо» и «отлично», по Амурской области составил 61,5%, (РФ – 66,1%), в том числе по возрастным группам «1-4 класс» – 73,9% (РФ – 72,9%), «5-9 класс» – 52,4% (РФ – 64,2%), «10-11 класс» – 50,3% (РФ – 56,6%). На «удовлетворительно» оценили школьное питание 36,7% Амурских школьников (РФ – 30,3%), «неудовлетворительно» – 3,4% (РФ – 3,7%). В результате проведенного исследования было установлено, что на региональном уровне необходимо разработать «дорожные карты» по улучшению организации питания детей, предусмотрев обязательность реализации принципов здорового питания в семье и школе, а также мероприятий, направленных на снижение рисков нарушений роста и развития детей, включая избыточную массу тела и ожирение, обусловленных пищевым фактором.

Ключевые слова: здоровье, питание, школьники, национальный проект «Демография», Амурская область, избыточная масса тела.

Для цитирования. Курганова О.П., Шептунов М.С., Юргина О.М., Новикова И.И., Заболотских Т.В., Коршунова Н.В. Региональные особенности питания школьников Амурской области в сравнении с субъектами Дальневосточного федерального округа. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 57-63.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_57

Результаты и обсуждение

В настоящей работе представлены результаты исследования по оценке питания детей школьного возраста, проведенного Управлением Роспотребнадзора по Амурской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области» в 2021 году, а также анализ показателей по Амурской области в сравнении с показателями по ДФО и РФ.

В анкетах для школьников и их родителей был предусмотрен блок вопросов, касающихся структуры и режима питания, сложившихся пищевых привычек и вкусовых пристрастий; оценивались риски формирования у детей избыточной массы тела и ожирения.

Показатель охвата школьников горячим питанием, согласно проанализированным анкетам, в Амурской области составил 67,1%, что ниже показателя по ДФО и по РФ (ДФО – 75,5%, РФ – 81,0%), в том числе по возрастной группе 5-9 классы – 41,6% (ДФО – 61,0%, РФ – 69,7%), 10-11 классы – 43,7% (ДФО – 56,6%, РФ – 64,6%).

Причина – низкие показатели охвата питанием обучающихся 5-9 классов и 10-11 классов.

В Амурской области программа бесплатного школьного питания для учащихся 1-4 классов начала осуществляться даже раньше, чем в целом по РФ – с 2019 года. Результаты данной работы иллюстрируют показатели официальных статистических данных по заболеваемости школьников гастритами и дуоденитами (рис.1).

Так, если показатель заболеваемости детей

до 14 лет гастритами и дуоденитами в 2019 году составлял 3,8 на 1000 детей и подростков (2018 год – 4,1), то в 2020 году отмечается снижение данного показателя до 0,2 на 1000 детей и подростков.

Это при том, что показатели заболеваемости гастритом и дуоденитом у подростков старше 14 лет значительно превышают соответствующие показатели у детей до 14 лет, а также превышают показатели по РФ (15,9 на 1000 населения): в 2019 году данный показатель составлял 22,2 на 1000 соответствующего населения (2018 год – 18,7), в 2020 году – 19,8 (превышает показатель детей до 14 лет в 5,8 и в 99 раз соответственно)!

Безусловно, требуется дальнейшая динамическая оценка данных показателей во времени для определения наличия связи между введением бесплатного питания в школах и уровнем заболеваемости алиментарными болезнями учащихся.

Процент съедаемой пищи в школах Амурской области варьирует от 46,8% среди учащихся 10-11 классов, до 52,3% среди учащихся 1-4 классов.

Показатели, характеризующие приверженность семей респондентов принципам здорового питания, представлены в табл. 1.

Удельный вес семей, знакомых с принципами здорового питания, в целом по всем респондентам в Амурской области составил 91%, что выше показателя по ДФО – 89,7% и незначительно меньше показателя по РФ – 93,6%.

Употребляют ежедневно в качестве основных

REGIONAL PECULIARITIES OF NUTRITION OF SCHOOLCHILDREN OF THE AMUR REGION IN COMPARISON WITH THE SUBJECTS OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

Kurganova O.P.¹, Sheptunov M.S.¹, Yurgina O.M.², Novikova I.I.³, Zabolotskikh T.V.⁴, Korshunova N.V.⁴
Department of Rospotrebnadzor in the Amur region¹, Blagoveshchensk, Russia; Federal Budgetary Healthcare Institution «Center of hygiene and epidemiology in the Amur region»², Blagoveshchensk, Russia; Federal Budgetary Institution of Science «Novosibirsk Research Institute of Hygiene» of Rospotrebnadzor³, Novosibirsk, Russia; FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation,⁴ Blagoveshchensk, Russia.

Abstract. The results of a study on the assessment of nutrition of school-age children studying in the Amur Region, conducted by the Department of Rospotrebnadzor in the Amur Region and the «Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur Region» in 2021, are presented. The aim of the research was to study the causes of overweight and obesity in children, as a predictor of diseases of the endocrine system and circulatory system, for the development of preventive measures (regional level – Amur region). Hygienic, questionnaire and statistical research methods were used. It was found that the coverage rate of schoolchildren with hot meals in the Amur Region is lower than the index for the FE FD (hereinafter referred to as the FEFD) and the Russian Federation (RF), due to low rates of nutrition coverage of students in grades 5-9 and 10-11. At the same time, the incidence of alimentary – dependent diseases of primary school children is significantly lower than similar indicators in adolescent children. The proportion of overweight and obese children also exceeds similar indicators for the Far Eastern Federal District and the Russian Federation. The ranking of indicators characterizing unhealthy stereotypes of students' eating behavior was carried out. The proportion of respondents (from parents and students) who rated school meals as «good» and «excellent» in the Amur region was 61.5%, (RF – 66.1%), including 73.9% in the age group «Grade 1-4» (RF – 72.9%), «Grade 5-9» – 52.4% (RF – 64.2%), «Grade 10-11» – 50.3% (RF – 56.6%). School meals were rated «satisfactory» by 36.7% of Amur schoolchildren (RF – 30.3%), «not satisfactory» – 3.4% (RF – 3.7%). After analyzing the results of the study, it was found that at the regional level it is necessary to develop «roadmaps» to improve the organization of children's nutrition, providing for the mandatory implementation of the principles of healthy nutrition in the family and school, as well as measures aimed at reducing the risks of growth and development disorders of children, including overweight and obesity, due to the nutritional factor.

Key words: health, nutrition, schoolchildren, national project «Demography», Amur region, overweight.

For citation. Kurganova O.P., Sheptunov M.S., Yurgina O.M., Novikova I.I., Zabolotskikh T.V., Korshunova N.V. Regional peculiarities of nutrition of schoolchildren of the Amur region in comparison with the subjects of the Far Eastern Federal district. *Amur Medical Journal*. 2022. no.2. pp. 57-63

DOI 10.22448/23115068_2022_2_57

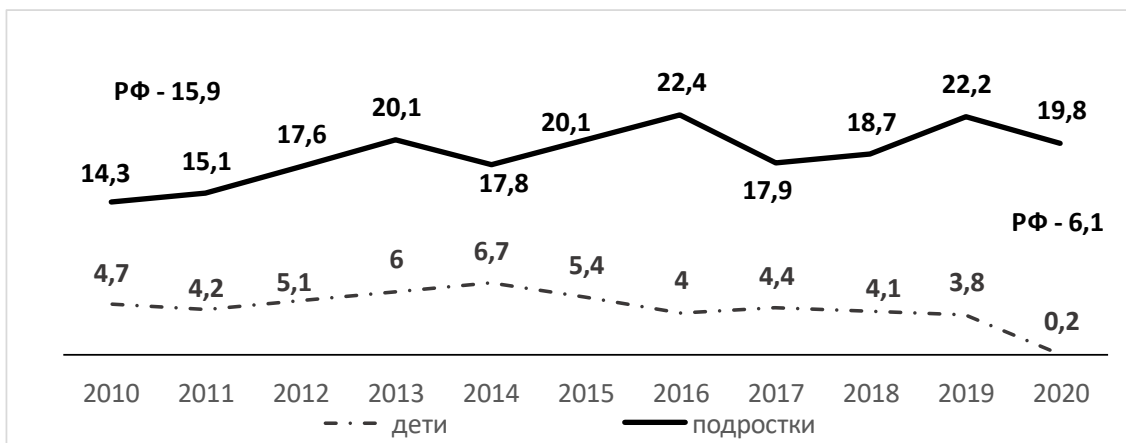


Рис. 1. Заболеваемость гастритом и дуоденитом детей и подростков (на 1000 соответствующего населения)

источников белка:

- мясо 40,9% Амурских семей, что ниже показателей как по ДФО (49,8%), так по РФ (54,3%);
- птицу – 30,9% Амурских семей, что является максимальным показателем среди субъектов ДФО (24,4%), и превышает показатели по РФ (24,3%).

Удельный вес семей, употребляющих не реже одного раза в неделю рыбу, практически одинаков по всем субъектам ДФО – от 57,6% до 58,7% (показатель по РФ – 58,9%), за исключением двух субъектов с превышением данного показателя – Камчатский край (62,9%) и Хабаровский край (61,3%).

В качестве основных источников белка и кальция ежедневно дети употребляют молоко и (или) молочные продукты в 61,0% Амурских семей, как и в Забайкальском крае (62,3%). Это максимальные показатели по ДФО (50,8%). Минимальный показатель отмечается в Приморском крае – 49,8% (данные по РФ – 53,9%).

Зафиксирован крайне низкий процент детей, как по ДФО, так и по РФ, употребляющих не реже двух раз в неделю творог: по РФ – 13,3% детей, по ДФО – 10,3%. В Амурской области и Камчатском крае данные показатели минимальные среди всех субъектов ДФО – 8,9%.

В качестве источника витаминов группы В ежедневно употребляют хлеб из муки грубого помола, в том числе – с цельными злаками, 65,2% Амурских семей (ДФО – 62,2%, РФ – 69,9%). Минимальные показатели среди субъектов ДФО отмечены в Республике Саха – всего 40,4%, максимальные – в Камчатском крае – 74,0%.

Ежедневное употребление в двух и более приемах пищи овощных блюд (за исключением картофеля) практически одинаково во всех субъектах ДФО (69,3%) за исключением Забайкальского края – 74,3%, (данные по РФ – 74,6%).

В качестве меры профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта ежедневно употребляют дома кашу 24,4% семей респондентов по ДФО – показатели практически идентичны по всем субъектам (за исключением Камчатского края – всего 19,4%), что незначительно меньше уровня по РФ – 28,8%.

Среди показателей, характеризующих нездоровые стереотипы пищевого поведения

учащихся, преобладают следующие:

- перекусывание нездоровой пищей (70,9% по РФ, 45,6% – ДФО, 42,4% – Амурская область),
- отсутствие приема пищи перед школой (41,4% по РФ, 45,6 – ДФО, 42,4 – Амурская область),
- добавляют в чай три и более ложек сахара (22,0% по РФ, 24,6% – ДФО, 26,4% – Амурская область),
- имеют привычку досаливать пищу (13,4% по РФ, 11,7% – ДФО, 8,9% – Амурская область).

Большое значение в профилактике нарушений здоровья школьников, связанных с дефицитом витаминов и минеральных веществ, включая избыточную массу тела, является культура потребления БАДов в качестве дополнительного источника биологически активных соединений.

На территории Амурской области потребляют БАДы 31,3% респондентов, при этом на постоянной основе – 15% из числа потребляющих БАДы, 2-3 раза в полгода курсами – 29% из числа потребляющих БАДы, 1-2 раза в год курсами – 48,9%.

Согласно данным Отчета по анализу результатов статистических наблюдений и результатов специальных организованных исследований по оценке питания обучающихся общеобразовательных организаций, выполненных в рамках реализации национального проекта «Демография» [6], установлены следующие статистически подтвержденные закономерности:

- ежедневное употребление колбасных изделий, сдобной выпечки и конфет наряду с еженедельным употреблением фастфуда, пирожных (или тортов) формируют предпосылки к избыточной массе тела у детей ($r = 0,87$; $p < 0,05$);

- снижение удельного веса детей, употребляющих ежедневно колбасные изделия, сдобную выпечку и конфеты, не реже одного раза в неделю – фастфуда на 1% приведет к снижению прогнозных показателей распространенности ожирения и избыточной массы тела у школьников на 0,339%;

- установлена взаимосвязь между нездоровым пищевым поведением (привычка добавления в чай трех и более ложек сахара, досаливание пищи, использование для перекуса нездоровой пищи, в том числе конфет, кондитерских и выпечных изделий) и ожирением

Таблица 1 Показатели, характеризующие приверженность семей респондентов принципам здорового питания, %

Показатели (в%) Территории	Удельный вес семей (в %)				
	знакомых с принципами здорового питания	употребляющих ежедневно			
		в двух и более приемах пищи овощные блюда	хлеб с цельными злаками	мясо	молоко молочные продукты
Амурская область	91,0	69,4	65,2	40,9	61,0
Забайкальский край	92,5	74,3	69,4	46,2	62,3
Камчатский край	91,5	65,9	74,0	38,5	40,7
Приморский край	90,4	69,9	72,8	45,9	49,8
Республика Саха	89,4	68,8	40,4	68,4	43,9
Хабаровский край	84,7	68,2	70,0	44,0	48,8
ДФО	89,7	69,3	62,2	49,8	50,8
РФ	93,6	74,6	69,9	54,3	53,9

Показатели (в%) Территории	Удельный вес семей (в %)				
	употребляющих ежедневно		Не реже 2-х раз в неделю		Не реже 1-го раза в неделю
	каши	птицу	фрукты	овощи	творог рыба
Амурская область	24,0	30,9	49,7	41,4	8,9 58,2
Забайкальский край	27,9	16,9	50,0	32,9	15,7 58,7
Камчатский край	19,4	21,0	57,7	33,1	8,9 62,9
Приморский край	24,8	25,4	59,2	48,5	9,9 56,4
Республика Саха	25,4	23,4	49,9	32,2	9,4 57,6
Хабаровский край	23,3	24,3	52,7	35,6	10,6 61,3
ДФО	24,4	24,4	52,8	37,6	10,3 58,7
РФ	28,8	24,3			13,3 58,9

($r = 0,79$; $p < 0,05$);

– снижение удельного веса детей с нездоровым пищевым поведением на 1% приведет к снижению прогнозных показателей распространенности избыточной массы тела на 0,873%;

– установлена связь между распространенностью заболеваний органов пищеварения у детей с избыточной массой тела и употреблением чипсов, кетчупа и майонеза с частотой не реже 1 раза в неделю ($r = 0,91$; $p < 0,05$),

– снижение удельного веса детей с частотой употребления данной пищевой продукции на 1% приведет к снижению прогнозных показателей распространенности у школьников с избыточной массой болезней органов пищеварения на 0,562%.

Удельный вес детей с избыточной массой тела и ожирением из числа школьников Амурской области, принявших участие в анкетировании, составил 36,8% (ДФО – 34,1%, РФ – 33,2%). Среди

субъектов ДФО данный показатель варьирует от 21,1% в Камчатском крае, до 44,3% – в Хабаровском крае, сведения представлены в табл. 2.

Установлено выраженное снижение удельного веса учащихся с избыточной массой тела в зависимости от возраста респондентов. Так, максимальные показатели характерны для группы «1-4 класс» и минимальные – для группы «10-11 класс»: Амурская область – 43,8% и 20,3% соответственно, Хабаровский край – 47,0% и 27,1%, Камчатский край – 24,1% и 17,6% соответственно.

Удельный вес респондентов (из числа родителей и учащихся), оценивших питание в школе на «хорошо» и «отлично», по Амурской области составил 61,5%, (РФ – 66,1%), в том числе по возрастной группе «1-4 класс» – 73,9% (РФ – 72,9%), «5-9 класс» – 52,4% (РФ – 64,2%), «10-11 класс» – 50,3% (РФ – 56,6%).

На «удовлетворительно» оценили школьное питание 36,7% амурских школьников (РФ – 30,3%), «неудовлетворительно» – 3,4% (РФ – 3,7%).

Таблица 2. Показатели, характеризующие физическое развитие детей и распространенность избыточной массы тела у родителей школьников (по результатам внесенной информации о массе тела и длине тела, %)

Показатели (в%) Территории	Удельный вес детей (все дети)			Удельный вес детей (1-4 класс)		
	нормальная масса тела	дефицит массы тела	избыток массы тела	нормальная масса тела	дефицит массы тела	избыток массы тела
Амурская область	55,4	7,8	36,8	45,0	11,2	43,8
Забайкальский край	65,5	5,5	29,1	62,6	7,1	30,2
Камчатский край	73,0	5,9	21,1	67,5	8,4	24,1
Приморский край	65,7	7,0	27,3	59,3	6,9	33,8
Республика Саха (Якутия)	56,2	5,4	38,4	47,6	7,3	45,0
Хабаровский край	49,1	6,6	44,3	44,2	8,8	47,0
ДФО	59,5	6,4	34,1	52,5	8,3	39,2
РФ	61,1	5,7	33,2	53,7	7,6	38,7

Показатели (в%) Территории	Удельный вес детей (5-9 класс)			Удельный вес детей (10-11 класс)		
	нормальная масса тела	дефицит массы тела	избыток массы тела	нормальная масса тела	дефицит массы тела	избыток массы тела
Амурская область	51,4	6,4	42,2	75,1	4,6	20,3
Забайкальский край	65,8	4,1	30,1	79,2	1,9	18,9
Камчатский край	74,0	5,6	20,3	80,0	2,4	17,6
Приморский край	60,1	9,0	30,9	81,2	4,4	14,4
Республика Саха (Якутия)	51,2	2,9	45,8	73,2	5,6	21,2
Хабаровский край	45,9	4,1	50,0	68,2	4,7	27,1
ДФО	56,5	5,3	38,1	75,7	4,5	19,8
РФ	60,0	5,0	35,0	74,8	3,9	20,3

Заключение

Анализ результатов исследования показал, что на региональном уровне необходимо разработать «дорожные карты» по улучшению организации питания детей, предусмотрев обязательность реализации принципов здорового питания в семье и школе, а также мероприятия, направленные на снижение рисков нарушений роста и развития детей, в том числе с избыточной массой тела и ожирением, обусловленных пищевым фактором, которые включают:

1) работу с родительским сообществом и детьми:

- по профилактике гиподинамии у детей;
- обеспечению физиологической полноценности питания в домашних условиях;
- формированию навыков и потребности в здоровом питании, преимущества школьного питания и питания домашнего, сокращения потребления колбасных изделий, шоколада и конфет, сладких выпечных и кондитерских изделий, количества потребляемой соли и сахара, потребления фастфуда;

– по выработке рационального режима питания детей как в учебные, так и выходные дни, обеспечив 4-5 разовое питание;

– по вопросам значимости потребления БАДов в профилактике гиповитаминозов и микроэлементозов, обеспечении условий гармоничного роста и развития.

2) работу с общеобразовательными организациями:

– по повышению охвата организованным горячим питанием в общеобразовательных организациях детей 5-11 классов;

– по увеличению продолжительности перемен для приема пищи;

– на системном уровне проведение работы с детьми и родителями по популяризации здорового образа жизни и здорового питания, доведения информации до родителей о фактическом меню и планируемом питании.

Литература

1. Кудреватых М.А., Шатханова Н.А. Оценка питания школьников и его влияние на физическое развитие и заболеваемость // «Acta biomedica scientifica» (Иркутск). – 2020. – Т.5, №5. – С. 81-84.
2. Концепция демографической политики Дальнего Востока на период до 2025 года. // minvr.gov.ru [сайт]. – URL: <https://minvr.gov.ru/activity/razvitie-msp-i-konkurentsii/razvitie-chelovecheskogo-kapitala/demograficheskaya-politika/>
3. МР 2.3.0237-21. Подготовка и проведение мониторинга состояния питания обучающихся в общеобразовательных организациях: методические рекомендации [Электронный ресурс] // Гарант. – URL: <https://base.garant.ru/400912177/> (дата обращения: 10.01.2022).
4. Новикова И.И. Роль мониторинга качества организации питания детей школьного возраста в снижении риска заболеваний, связанных с пищевым фактором // Здоровье населения и среда обитания. 2022.№2 (30). С. 31 – 36
5. Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года. // government.ru [сайт]. – URL: <http://government.ru/docs/all/74477/>
6. Попова А.Ю., Брагина И.В., Шевкун И.Г., Яновская Г.В., ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора. Отчет по анализу результатов статистических наблюдений и результатов специальных организованных исследований по оценке питания обучающихся общеобразовательных организаций, выполненных в рамках реализации национального проекта «Демография» (Москва). – 2021.
7. Попова А.Ю., Шевкун И.Г., Яновская Г.В., Новикова И.И. Гигиеническая оценка организации питания школьников в общеобразовательных организациях Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2022.№2 (30). С. 7 – 12
8. Сведения о санитарном состоянии Амурской области, форма №18 за 2021 год.
9. Социально – экономическое положение дальневосточного федерального округа в 2021 году. // rosstat.gov.ru [сайт]. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dalnevost_fo_21.pdf
10. Филькина О.М. Гендерные особенности информированности и отношения подростков к здоровому образу жизни // Гигиена и санитария. 2022.№2 (101). С. 218 – 224

References

1. Popova A.Y., Bragina I.V., Shevkun I.G., Yanovskaya G.V., Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor. Report on the analysis of the results of statistical observations and the results of special organized studies on the assessment of nutrition of students of general education organizations carried out within the framework of the national project “Demography” (Moscow). - 2021.
2. Kudrevatykh M.A., Shatkhanova N.A. Assessment of nutrition of schoolchildren and its impact on physical development and morbidity // “Acta biomedica scientifica” (Irkutsk). – 2020. – Vol.5, No. 5. – pp. 81-84.
3. MR 2.3.0237-21. Preparation and monitoring of the nutrition status of students in general education organizations: methodological recommendations

[Electronic resource] // Garant. – URL: <https://base.garant.ru/400912177/> (date of application: 10.01.2022).

4. Information on the sanitary condition of the Amur region, form No. 18 for 2021.
5. Pokida A.N., Zygunovskaya N.V. Food culture of the Russian population (based on the results of a sociological study)
6. Novikova I.I. The role of monitoring the quality of nutrition of school-age children in reducing the risk of diseases associated with the food factor // Public health and habitat. 2022.No.2 (30). pp. 31-36
7. Filkina O.M. Gender peculiarities of awareness and attitudes of adolescents to a healthy lifestyle // Hygiene and sanitation. 2022.No.2 (101). pp. 218 – 224
8. The concept of demographic policy of the Far East for the period up to 2025. // minvr.gov.ru [website]. – URL: <https://minvr.gov.ru/activity/razvitie-msp-i-konkurentsii/razvitie-chelovecheskogo-kapitala/demograficheskaya-politika/>
9. Socio – economic situation of the Far Eastern Federal District in 2021. // rosstat.gov.ru [website]. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dalnevost_fo_21.pdf
10. Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the field of healthy nutrition of the population for the period up to 2020. // government.ru [website]. – URL: <http://government.ru/docs/all/74477/>

Статья поступила в редакцию 31.10.2022;
принята после рецензирования 07.11.2022;
принята к печати 10.11.2022.

Координаты для связи:

Курганова Ольга Петровна – к.м.н., руководитель Управления Роспотребнадзора по Амурской области, главный государственный санитарный врач по Амурской области, тел. 8(4162)52-56-29, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Шептунов Михаил Сергеевич – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Амурской области, заместитель главного государственного санитарного врача по Амурской области, тел. 8(4162)59-68-53, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Юргина Олеся Михайловна – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области», тел. 8(4162)52-56-29, e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Новикова Ирина Игоревна – д.м.н., профессор, директор ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, e-mail: novice_ir70@rambler.ru

Заболотских Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Коршунова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ФРОНТИТОМ НА ФОНЕ МНОГОКАМЕРНОЙ ГИПЕРГЕНЕЗИИ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ

Анатомическое строение околоносовых пазух отличается значительной вариабельностью форм и размеров синусов, что создает условия для атипичного течения патологического процесса, усложняет задачи диагностики, а также консервативного и хирургического лечения.

Наиболее часто практическим врачам приходится сталкиваться с различными вариантами анатомического строения лобных пазух, что в большинстве случаев предполагает необходимость индивидуализации терапии пораженных фронтального синуса.

А.Н. Емельяновой предложена классификация вариантов строения лобных пазух в зависимости от степени их развития [1].

1. Агенезия лобной пазухи – отсутствие фронтального синуса.

2. Гипогенезия лобной пазухи – пазуха определяется в виде зачатка.

3. Лобные пазухи, распространяющиеся в лобную чешую выше надпереносицы, но не выходящие за пределы границ лобной кости.

4. Гипергенезия лобной пазухи фронтальный синус выходит за пределы нормальных границ лобной кости, распространяясь в соседние кости или вызывая ее деформацию.

5. Лобная пазуха с углублениями или карманами, распространяющимися в отростки кости и соседние кости.

6. Многокамерная лобная пазуха – фронтальный синус с наличием полных или неполных перегородок.

При этом отмечено, что гипергенезия лобных пазух встречается в 8-9% случаев. На долю агенезии и гипогенезии лобных пазух приходится 6,7% и

4,6% соответственно. Нормальная пневматизация лобных пазух встречается в 80% случаев [1].

Кроме того, в ряде случаев можно наблюдать асимметричное развитие лобных пазух со значительной односторонней гиперпневматизацией и смещением задней стенки фронтального синуса в сторону передней черепной ямки с выполнением пазухой части ее объема. Как правило, такая аномалия развития пазухи связана с уменьшением объема полушария мозга в раннем детском возрасте в связи с различной патологией головного мозга [1].

По данным различных авторов, 43–53,3% повреждений ЛОР-органов приходится на травмы носа и околоносовых пазух [2-4, 6].

Последствия травм лобных пазух проявляются не только наличием их травматической деформации и обезображиванием лица, но и развитием таких осложнений, как посттравматический фронтит, остеомиелит лобной кости, воспалительные процессы в орбите [2, 7, 8, 10]. Недооценка состояния околоносовых синусов при травме краниофациальной зоны, а зачастую и полное исключение их из диагностического алгоритма, часто приводит к ошибкам в тактике лечения и наблюдения пациентов, что является первопричиной развития тяжелых осложнений [5].

Нередко практические оториноларингологи сталкиваются с ситуацией, когда на фоне посттравматических изменений фронтального синуса развивается выраженный воспалительный процесс в пазухе. При этом необходимо отметить тот факт, что значительное количество пациентов обращается за помощью только при развитии выраженного воспаления в травмированном синусе, часто только после развития тяжелых осложнений, что нередко вызывает необходимость выполнения травматичных экстраназальных фронтосинусотомий. При этом давность травмы может составлять несколько лет. Кроме того, при уточнении анамнеза, как правило, выясняется, что сразу после травмы помощь таким пациентам или не оказывалась вовсе, или ограничивалась выполнением первичной хирургической обработки ран лица. В большинстве случаев подобная патология требует хирургического вмешательства целью которого, помимо санации синуса, является реконструкция стенок пазухи и пластика ее посттравматических дефектов [2].

Резюме. В данной работе представлено клиническое наблюдение пациента с посттравматическим фронтитом, осложненным развитием субпериостального абсцесса лобной области на фоне многокамерной гипергенезии лобной пазухи. Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность терапии воспалительного процесса в лобной пазухе при сочетании ее посттравматической деформации с аномалиями развития. При оказании помощи пациентам с травматическими повреждениями околоносовых пазух необходимо придерживаться более активной хирургической тактики с выполнением репозиции костных отломков и пластикой костных дефектов. Все пациенты с диагностированными посттравматическими дефектами, а также сложными аномалиями развития околоносовых пазух в обязательном порядке должны находиться под динамическим наблюдением у оториноларинголога с необходимостью быстрой и адекватной терапии любых воспалительных изменений.

Ключевые слова: фронтит; травматическая деформация лобной пазухи; аномалии развития лобной пазухи; фронтосинусотомия; пластика травматических дефектов.

Для цитирования. Блоцкий А.А., Цепляев М.Ю., Антипенко В.В. Клинический случай лечения пациента с посттравматическим фронтитом на фоне многокамерной гипергенезии лобной пазухи. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2 С. 64-68. DOI:10.22448/23115068_2022_2_64

Случаи развития посттравматического фронтита встречаются достаточно часто, однако, описания аналогичного процесса на фоне гипергенезии лобной пазухи в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

Клиническое наблюдение.

Пациент К., мужчина, 48 лет. Обратился в приемно-диагностическое отделение Амурской областной клинической больницы (Благовещенск) с жалобами на отек и выбухание кожи в лобной области, головные боли, повышение температуры до 38,0 °С, отек верхнего века с двух сторон.

В анамнезе травма лобной области четыре года назад (удар битой) с деформацией (западением) костных структур в области лба. Помощь пациенту оказывалась хирургом в центральной районной больнице. После травмы выполнена первичная хирургическая обработка раны лобной области. Снимки черепа не выполнялись, оториноларингологом пациент не осматривался. В период после травмы и по настоящее время дважды находился на амбулаторном лечении у оториноларинголога по поводу острого синусита. Во всех случаях процесс разрешался после назначения антибактериальной терапии, однако под динамическим наблюдением у врача оториноларинголога пациент не находился.

Появление настоящих жалоб отмечает в течение недели, когда появились выделения из носа слизисто-гнойного характера и головные боли в лобной области. К врачу-оториноларингологу не обращался, самостоятельно принимал антибактериальные препараты и сосудосуживающие капли в нос. Эффекта от проводимого лечения не было. В течение последних двух суток отметил повышение температуры, появление отека, покраснение и выбухание кожи в лобной области.

В анамнезе хронических заболеваний, патологии головного мозга в настоящее время, а также в детстве не отмечает. Наследственность не отягощена.

Объективно. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Температура – 37,8 °С. При осмотре ЛОР-органов определяется

болезненный инфильтрат мягких тканей лобной области до 5,5 см в диаметре с флюктуацией и гиперемией кожи, который распространяется от надбровных дуг до волосистой части головы. В центре инфильтрата определяется втянутый посттравматический рубец длиной до 2,5 см. Умеренный отек верхних век с двух сторон. Экзофтальма, нарушений подвижности глазных яблок не обнаружено. Менингеальные симптомы отсутствуют.

С целью диагностики объема поражения больному выполнена компьютерная томография черепа (рис. 1, 2) на которой на фоне снижения пневматизации левой лобной пазухи, наличия травматической деформации и посттравматического дефекта ее передней стенки определяется больших размеров субпериостальный абсцесс лобной области. Кроме того отмечен сложный вариант строения пазухи с наличием большого количества костных перегородок, создающих ее многокамерность. Также выявлена гипергенезия пазухи в виде значительного увеличения ее объема и смещения задней стенки в сторону передней черепной ямки. Снижение пневматизации верхнечелюстных и решетчатых пазух с двух сторон.

Пациент осмотрен челюстно-лицевым хирургом, а также невропатологом. Сделано заключение об отсутствии неврологической патологии, а также необходимости хирургического лечения у челюстно-лицевого хирурга.

Выставлен диагноз: хронический посттравматический левосторонний фронтит, гнойная форма, стадия обострения, субпериостальный абсцесс лобной области, многокамерная гипергенезия левой лобной пазухи. Пациент в экстренном порядке взят в операционную. Выполнена saniрующая левосторонняя экстраназальная фронтосинусотомия с удалением всех перегородок пазухи, образованием единой полости и восстановлением функции лобно-носового канала, а также дренированием субпериостального абсцесса. Дефект передней стенки лобной пазухи закрыт имплантом из

POSTTRAUMATIC FRONTITIS ON THE BACKGROUND OF MULTICAMBER HYPERGENESIA OF THE FRONTAL SINUS

Blotsky A.A., Tseplyaev M.Yu., Antipenko V.V.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. We present a clinical observation of a patient with post-traumatic frontitis and subperiosteal abscess of the frontal area, developed on the background of the multi-chamber hypergenesis of the frontal sinus. This clinical observation demonstrates the complexity of the treatment of the inflammatory process, when combined the post-traumatic deformation and developmental abnormality of frontal sinus. When helping patients with the traumatic injuries of the paranasal sinuses, it is necessary to adhere to more active surgical tactics, with the reposition of bone fragments and plastic surgery of bone defects. All patients with post-traumatic defects and with complex anomalies of the development of the paranasal sinuses, must be under the dynamic supervision of an otoriolaryngologist. At the same time, it is very important fast and adequate therapy of any inflammatory changes in the affected sinus.

Key words: frontitis; traumatic deformity of the frontal sinus; anomalies in the development of the frontal sinus; frontosinusotomy; plastic surgery of traumatic defects.

For citation Blotsky A.A., Tseplyaev M.Yu., Antipenko V.V. A clinical case of treatment of a patient with posttraumatic frontitis on the background of multicamber hypergenesis of the frontal sinus. *Amur Medical Journal*. 2022. № 2. pp. 64-68 (In Russ). DOI:10.22448/23115068_2022_2_64



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента К. Аксиальная проекция.

титановой сетки. Для дальнейшего лечения и наблюдения пациент госпитализирован в оториноларингологическое отделение.

В послеоперационном периоде прошел курс антибактериальной, местной терапии, физиопроцедур. На двенадцатые сутки выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание и наблюдение у оториноларинголога по месту жительства. Через неделю с хорошим функциональным и косметическим результатом выписан к труду. Находится под динамическим наблюдением в течение восьми месяцев. Обострений хронического фронтита не отмечено.

Данный клинический случай интересен сочетанием сразу нескольких вариантов изменений формы и размера лобной пазухи, что создало условия для атипичного развития воспалительного процесса в полости синуса. Как правило, варианты анатомического строения лобной пазухи в значительной степени могут оказывать влияние на развитие воспалительного процесса в полости синуса [1]. Однако необходимо отметить, что такая достаточно выраженная аномалия развития лобной пазухи, как ее многокамерная гипергенезия, никак не проявлялась у данного пациента до момента развития посттравматического фронтита и образования субпериостального абсцесса лобной области. Как правило, односторонняя гиперпневматизация лобного синуса развивается в раннем детском возрасте на фоне патологии головного мозга, сопровождающейся объемным уменьшением полушария или доли, контактирующей с околоносовыми пазухами. Данные изменения способствуют избыточному развитию соответствующей пазухи, если они произошли в период активного роста синуса [1]. Однако указаний на наличие в анамнезе у пациента патологии головного мозга в детском возрасте не имелось, как и неврологических изменений – в настоящее время.

Наличие посттравматической деформации синуса и дефекта передней стенки пазухи, без сомнения, создавало условия для распространения процесса за ее пределы. Однако, маловероятно, что только данные изменения, без наличия множественных полных перегородок полости синуса привели бы к развитию осложнений фронтита. Наличие перегородок в лобной пазухе

встречается достаточно часто – в 0,76%, однако наличие полных перегородок – редкое явление (36 человек на 100 тысяч) [1]. В связи со сложными условиями для дренажа, обусловленными гипергенезией и многокамерностью синуса, а также наличием посттравматического дефекта, произошло закономерное развитие грозного осложнения в виде субпериостального абсцесса передней стенки лобной пазухи.

В традиционной хирургической практике экстраназальная фронтосинусотомия предполагает детальный осмотр полости пазухи, удаление содержимого, в том числе патологически измененной слизистой оболочки пазухи, ревизию стенок синуса для визуализации возможных дефектов, а также восстановление функции лобно-носового канала [9]. Выполнение экстраназального вмешательства при наличии множественных полных перегородок лобной пазухи в значительной степени усложняет процесс операции, особенно при наличии перегородок, расположенных во фронтальной плоскости с образованием нескольких полостей, разных по форме и размеру, и располагающихся одна за другой, в направлении от лицевой стенки пазухи до передней черепной ямки. В этих условиях невозможно в полной мере быть уверенным, что находится за очередной костной перегородкой – следующая камера пазухи, заполненная патологическим содержимым, или передняя черепная ямка. В связи с чем перед вмешательством необходимо тщательное изучение и сопоставление данных компьютерной томографии в различных проекциях для определения топографо-анатомических особенностей строения лобного синуса.

Заключение

Несмотря на то, что возможные варианты течения воспалительных поражений околоносовых пазух давно и хорошо изучены, нельзя полностью исключить возможность развития процесса ни по одному из «стандартных сценариев». При этом необходимо помнить, что вариативность анатомического строения лобного синуса, равно, как и деформация его полости, связанная с перенесенными ранее травмами, может создавать условия для атипичного течения и распространения процесса, а также, в значительной степени, усложнять



Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента К. Фронтальная, сагиттальная проекция.

необходимое таким пациентам вмешательство на лобной пазухе.

Всем пациентам с травматическими краниофациальными повреждениями в обязательном порядке после травмы необходимо выполнение компьютерной томограммы черепа для диагностики возможных повреждений околоносовых пазух.

При выборе методов оказания помощи пациентам с травматическими повреждениями околоносовых пазух необходимо учитывать возможность не только настоящих воспалительных осложнений, но и осложнений, связанных с образованием посттравматических дефектов стенок синусов. В связи с чем представляется целесообразной более активная хирургическая тактика с выполнением репозиции костных отломков и пластикой костных дефектов.

Все пациенты с диагностированными посттравматическими дефектами, а также сложными аномалиями развития околоносовых пазух, в обязательном порядке должны находиться под динамическим наблюдением у оториноларинголога с необходимостью быстрой и адекватной терапии любых воспалительных изменений параназальных синусов.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022.; принята после рецензирования 16.11.2022.; принята к печати 17.11.2022.

Литература

1. Пискунов И.С., Емельянова А.Н. Варианты анатомического строения лобных пазух по данным рентгеновской компьютерной томографии. Вестник оториноларингологии. 2011; 1: 16 – 21.
2. Блоцкий А.А., Карпищенко С.А., Антипенко В.В., Блоцкий Р.А. Травмы и инородные тела ЛОР органов. СПб.: Диалог; 2019. 223 с.
3. Аржанцев П.З., Ипполитов В.П. Характеристика деформаций, возникающих после травм лица и методы их устранения. В кн.: Александров Н.М., Аржанцев П.З., ред. Травмы челюстно-лицевой области. - М.: Медицина, 1986: 253 - 275.
4. Артемьев М.Е., Крюков А.И., Кудрявцева Ю.С., Суриков Е.В., Студеный М.Е. Хирургическое лечение больных с травмой носа и околоносовых пазух. Рос. Ринология. 2008; 2: 55.
5. Василенко И.П., Дайхес Н.А., Николаев М.П. Травматические повреждения верхней и средней зон лица: диагностический алгоритм

и современная тактика лечения. Российская ринология. 2010; 18(3): 38.

6. Волков А. Г. Лобные пазухи. Ростов н/Д: Феникс; 2000. 509 с.

7. Воронкин В.Ф., Сергеев М.М. Интракраниальные осложнения в оториноларингологии. Краснодар: Советская Кубань; 2000. 176 с.

8. Григорьева А.А. Опыт лечения травматических повреждений лобной пазухи. Таврический медико-биологический вестник. 2017; 20(3): 60-65.

9. Карпищенко С.А., Болознева Е.В., Горева Е.А. Эндоскопическая ревизионная фронтотомия пазухи, оперированной наружным доступом. Практическая медицина. 2016; 2(94): 15.

10. Плужников М.С., ред. Консервативные и хирургические методы в ринологии. СПб.: Диалог; 2005. 440 с.

References

1. Piskunov I.S., Emel'yanova A.N. Variants of the anatomical structure of the frontal sinuses according to the data to X-ray computed tomography. Vestnik otorinolaringologii. 2011; 1: 16 – 21.
2. Blotskiy A.A., Karpishchenko S.A., Antipenko V.V., Blotskiy R.A. Injuries and foreign bodies of ENT organs. SPb.: Dialog; 2019. 223 s.
3. Arzhantsev P.Z., Ippolitov V.P. Characteristics of deformities that occur after facial injuries and methods of their elimination. In: Aleksandrov N.M., Arzhantsev P.Z., ed. Maxillofacial injuries. M.: Meditsina, 1986: 253 - 275.
4. Artem'ev M.E., Kryukov A.I., Kudryavtseva Yu.S., Surikov E.V., Studeny M.E. Surgical treatment of patients with injuries of the nose and paranasal sinuses. Ros. Rinologiya. 2008; 2: 55.
5. Vasilenko I.P., Daykhes N.A., Nikolaev M.P. Traumatic injuries of the upper and middle zones of the face: a diagnostic algorithm and modern treatment tactics. Rossiyskaya rinologiya. 2010; 18(3): 38.
6. Volkov A. G. Frontal sinuses. Rostov n/D: Feniks; 2000. 509 s.
7. Voronkin V.F., Sergeev M.M. Intracranial complications in otorhinolaryngology. Krasnodar: Sovetskaya Kuban'; 2000. 176 s.
8. Grigor'eva A.A. Experience in the treatment of traumatic injuries of the frontal sinus. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2017; 20(3): 60-65.
9. Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V., Goreva E.A. Endoscopic revision frontotomy of the sinus, operated

by external access. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 2(94): 15.

10.Pluzhnikov M.S., red. *Conservative and surgical methods in rhinology*. SPb.: Dialog; 2005. 440 s.

Статья поступила в редакцию 30.10.2022.; принята после рецензирования 06.11.2022; принята к печати 09.11.2022.

Координаты для связи

Блоцкий Александр Антонович, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии Амурской ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: blotskiy@gmail.com

Цепляев Максим Юрьевич, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии Амурской ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: Nakylor@mail.ru

Антипенко Виктория Викторовна, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии Амурской ГМА Минздрава России, канд. мед. наук.

УДК 616.514.4: 616-07-039.42

Войцеховский В.В.¹, Кривуца В.А.¹,
Артымук О.В.²

ФГБОУ ВО Амурская ГМА

Минздрава России¹

г. Благовещенск

ГАУЗ АО Амурская областная клиническая
больница²

г. Благовещенск

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНЫМ МАСТОЦИТОЗОМ

Согласно современной классификации ВОЗ системный мастоцитоз (СМ) относится к хроническим миелопролиферативным заболеваниям [2]. Классификация СМ, разработанная ВОЗ, в 2016 году была пересмотрена. Выделяют кожный мастоцитоз, системный мастоцитоз и тучноклеточную саркому [2]. СМ – неопластическое заболевание, при котором происходит неконтролируемая пролиферация тучных клеток более чем в одном органе [3]. СМ – серьезное заболевание, часто не диагностируемое; точная заболеваемость неизвестна [6]. Заболевание относится к редким (орфанным) заболеваниям [2]. СМ в свою очередь подразделяют на индолентный (доброкачественный) СМ, продвинутый (агрессивный) СМ, СМ, ассоциированный с другим гематологическим заболеванием (чаще – хроническим миелопролиферативным заболеванием), тучноклеточный лейкоз [2, 7]. У большинства пациентов имеется индолентный СМ (иСМ), продвинутый СМ (пСМ) – агрессивная форма СМ, на долю которой приходится лишь небольшое число случаев СМ [8]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии,

Резюме. Приведен клинический случай редкой полиорганной патологии – системного мастоцитоза. Заболевание дебютировало кожными проявлениями, пациентка в течение 5 лет наблюдалась с различными дерматологическими диагнозами. По результату биопсии пораженного участка кожи был верифицирован кожный мастоцитоз, высказано предположение о системном мастоцитозе. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала трепанобиоптата подвздошной кости, генетическое исследование и высокое содержание триптазы подтвердили диагноз системного мастоцитоза. Кроме кожи в процесс оказались вовлечены костный мозг и желудочно-кишечный тракт. Назначена таргетная терапия мидостаурином, после чего отмечена положительная клиническая динамика.

Ключевые слова: системный мастоцитоз, диагностика, лечение.

Для цитирования. Войцеховский В.В., Кривуца В.А., Артымук О.В. Клиническое наблюдение пациентки с системным мастоцитозом. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 68-71.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_68

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

установлено, что у 23% пациентов с СМ изначально были поставлены неверные диагнозы [11].

В норме тучные клетки (ТК) присутствуют повсеместно в соединительной ткани организма, являясь нормальными компонентами иммунной системы. ТК – многофункциональные иммунные клетки – могут первыми реагировать на патологические воздействия, осуществляют рекрутинг других иммунных клеток, поддерживают тканевое воспаление, реагируют на изменения внешних факторов, способствуют заживлению ран, репарации тканей и ангиогенезу, при активации высвобождают химические медиаторы [5]. ТК происходят из мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга, высвобождаются в кровоток в виде предшественников, а их дифференцировка завершается в соединительной ткани [5]. Мастоцитоз опосредован стимулирующей цитокинами, при этом наиболее важную роль играет SCF [5]. ТК экспрессируют KIT–тирозинкиназный рецептор, связывающийся с лигандом SCF для индукции сигнальных путей, способствующих росту [5]. Неконтролируемая пролиферация тучных клеток может приводить к развитию заболевания СМ. Конституционная активация KIT–трансмембранной рецепторной тирозинкиназы III типа – основной фактор неконтролируемой пролиферации тучных клеток при пСМ [1, 3]. Активирующие мутации KIT, как правило, – KIT D816V, встречаются у более 90% пациентов с СМ [3-5]. Описана их связь с дифференцировкой, созреванием тучных клеток и формированием патологических кластеров из них [1, 3]. У большинства пациентов с мутацией KIT D816V имеются также и дополнительные мутации, чаще всего – в генах TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2 и

N/KRAS [1, 3].

Разнообразие симптомов при мастоцитозе обусловлено выбросом различных биологически активных веществ из гранул тучных клеток. Поражаются кожа, костный мозг, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая, респираторная, костно-мышечная, нервная системы [9].

Диагностические критерии. Большой критерий – мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (более 15 ТК в агрегате) на срезах КМ или других органов. Малые критерии: в биоптатах КМ или других органов более 25% ТК, расположенных в инфильтрате, имеют веретенообразную форму или атипичную морфологию, или более 25% всех ТК в мазках являются незрелыми и атипичными; выявление активирующей точечной мутации кодона 816 KIT в клетках КМ, крови или др. органов; концентрация триптазы в сыворотке крови постоянно превышает 20 нг/мл; мастоцитозы КМ крови или др. органов, помимо нормальных маркеров ТК, экспрессируют CD25 в присутствии или отсутствии CD2 [10].

При индолентном СМ ведется динамическое наблюдение за пациентом и проводится симптоматическая терапия; при продвинутом СМ, в зависимости от ситуации, назначают мидостаурин, иматиниб, кладрибин, рекомбинантные $\alpha 2$ -интерфероны, в ряде случаев проводится трансплантация стволовых гемопоэтических клеток [2, 4, 12].

В связи с редкостью заболевания приводим случай из личной практики авторов.

Пациентка Г., 1973 г. р. Считает себя больной в течение 5 лет. На коже туловища, верхних и нижних конечностей появилось большое количество элементов в виде папул розовато-бурого цвета сферической формы, размером 0,5 см в диаметре, с четкими границами, без признаков шелушения на поверхности. Обследовалась и лечилась у дерматолога, аллерголога, иммунолога с диагнозами: красный плоский лишай, болезнь Девержи, пигментная крапивница. Лечение не приводило к положительному результату, и в июле 2021 года была выполнена биопсия пораженного участка кожи. Материал был направлен на гистологическое исследование в ФГБУ ВО «Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Результат исследования: в материале фрагмент кожи с дермой; эпидермис с небольшим акантозом, экзоцитозом лимфоцитов в базальном слое; в верхнем слое дермы обнаружен полосовидный очаговый инфильтрат, состоящий из овальных клеток среднего размера с овальными или бобовидными ядрами, содержащими мелкозернистый хроматин; ядрышки практически не видны; цитоплазма клеток обширная, оптически пустая; в срезах, окрашенных азуром и эозином, в цитоплазме выявляются многочисленные метакроматические гранулы. Заключение: кожный мастоцитоз. Рекомендовано выполнить трепанобиопсию для исключения системного мастоцитоза. После получения гистологического заключения пациентка впервые была осмотрена гематологом и госпитализирована в гематологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск) для дообследования и выполнения трепанобиопсии.

CLINICAL OBSERVATION OF THE PATIENT WITH SYSTEMIC MASTOCYTOSIS

Voytsekhovskiy V.V.¹, Krivutsa V.A.¹, Artymuk O.V.²

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation¹; SAHI AR Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk²

Abstract. The article presents a clinical case of a rare multiple organ pathology - systemic mastocytosis. The disease debuted with skin manifestations as the patient was observed for 5 years with various dermatological diagnoses. Based on the result of a biopsy of the affected area of the skin, cutaneous mastocytosis was verified, and a suggestion about systemic mastocytosis was made. Histological and immunohistochemical examination of the iliac bone trepanobiopsy material, genetic examination and high levels of tryptase confirmed the diagnosis of systemic mastocytosis. Apart from the skin, the bone marrow and gastrointestinal tract were involved in the process. Targeted therapy with midostaurin was prescribed, after which positive clinical dynamics was noted.

Key words: systemic mastocytosis, diagnosis, treatment.

For citation. Voytsekhovskiy V.V., Krivutsa V.A., Artymuk O.V. Clinical observation of the patient with systemic mastocytosis. *Amur Medical Journal*. 2022. No. 2. pp. 68-71.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_68



Рис. 1. (А, Б) Больная Г., 1973 г. р. Диагноз: системный мастоцитоз, C-kit+ с поражением кожи, костного мозга, желудочно-кишечного тракта. На коже туловища, конечностей в большом количестве элементы в виде папул розовато-бурого цвета сферической формы размером 0,5 см в диаметре с четкими границами без признаков шелушения на поверхности.

Данные объективного осмотра. Состояние удовлетворительное. На коже туловища, верхних и нижних конечностей в большом количестве элементы в виде папул розовато-бурого цвета сферической формы размером 0,5 см в диаметре с четкими границами без признаков шелушения на поверхности (рис. 1, А, Б). Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 68 в минуту. Печень по краю реберной дуги, селезенка не увеличена.

При детальной беседе с пациенткой выяснилось, что ее длительно беспокоит диарея, периодически – тошнота.

Клинический анализ крови: эритроциты – $4.07 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 136 г/л, лейкоциты – $6.4 \times 10^9/л$, тромбоциты – $334 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 55%, моноциты – 8%, лимфоциты – 37%. СОЭ – 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общ. белок – 65.6 г/л, билирубин – 4.9 – 3.0 – 1.9 мкмоль/л, АЛТ – 15.0 ЕД/л, АСТ – 12.7 ЕД/л, глюкоза – 5.60 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, калий – 3.85 ммоль/л, хлор – 102.1 ммоль/л, креатинин – 61 мкмоль/л, мочевины – 4.1 ммоль/л, ГГТП – 27 Ед/л.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1010, белок, глюкоза – нет, лейкоциты, эритроциты – нет.

Выполнена трепанобиопсия подвздошной кости, материал направлен в ФГБУ ВО «Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Результаты исследования. Костные балки неравномерной толщины, поверхность балок – неровная. Миелоидная ткань занимает 40-50% объема межбалочных пространств. В просвете костномозговых ячеек обнаруживается интерстициальная инфильтрация из атипичных веретеновидных клеток средних размеров с овальными ядрами и широкой светлой цитоплазмой, содержащей мелкие метакроматические гранулы, встречаются очаговые скопления до 30-40 клеток. Лейкоэритробластическое соотношение 1,5/1. Гранулоцитарный росток представлен диф-

ференцированными формами. Эритроидный росток образован разноразмерными группами нормобластов и мегалобластов. Количество мегакариоцитов несколько увеличено, встречаются клетки с уродливыми дисморфными, пикнотизированными ядрами. В просвете костномозговой ячейки обнаруживается единичное небольшое лимфогистиоцитарное скопление без признаков атипии. При иммуногистохимическом исследовании на атипичных веретеновидных клетках выявлена экспрессия CD117, триптазы тучных клеток, CD25, CD30. Заключение: гистологическая картина соответствует системному мастоцитозу.

Исследован уровень триптазы – 35,40 мкг/л (норма менее 11 мкг/л). Обнаружена мутация D816V гена c-KIT (материал направлялся в ООО «Генотехнология», Москва). КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – патологии не выявлено. КТ органов грудной полости – патологических изменений в легких не выявлено, очаги уплотнения костной структуры в телах Th3, Th5 позвонков. КТ тазовых костей – очаги уплотнения костной структуры тела левой подвздошной кости.

Проведены все цитологические, гистологические, цитогенетические и молекулярные исследования для исключения других хронических миелопролиферативных заболеваний, которые могут сопровождаться мастоцитозом.

Выставлен диагноз: системный мастоцитоз, C-kit+ с поражением кожи, костного мозга, желудочно-кишечного тракта. Для решения вопроса о необходимости назначения таргетной терапии проведена очная консультация пациентки в НИИ ДОГиТ им Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им И.П. Павлова Минздрава России. Учитывая выраженный синдром активации тучных клеток, отсутствие иных точек приложения для терапии, верифицированного системного мастоцитоза с C-kit D816V+ с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта, рекомендован переход на таргетную терапию мидостаурином 100 мг 2 р. в день. Дополнительно рекомендована сопроводительная терапия – прием кромоглициевой кислоты (мирокром) 100 мг 4 р.

в сутки.

В течение 2 месяцев принимает мидостаурин 100 мг 2 р. в день. Диарея прекратилась. Отмечает изменение окраски высыпаний на коже (стали бледнее). Переносит препарат удовлетворительно.

Заключение

Продemonстрирован случай комплексной диагностики редкой патологии – системного мастоцитоза взрослых с поражением кожи, костного мозга, желудочно-кишечного тракта. В диагностике заболевания принимали участие гематологи, патоморфологи, дерматологи, врачи-лаборанты, специалисты по цитогенетике, молекулярной диагностике, рентгенологи. Системные поражения явились основанием для назначения таргетной терапии мидостаурином.

Литература

1. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Новые критерии диагностики лейкоемического системного мастоцитоза и миеломастоцитозной лейкемии // Гематология и трансфузиология. 2016. 61 (2): 110-112. Мастоцитозы. Клинические рекомендации. 2021. 86 с.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Горячева С.Р., и др. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев). Терапевтический архив. 2014;86(12):127-134.
3. Рахматуллина Н.М., Зарифуллина Г.З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике // Казанский медицинский журнал. 2015.(4): 598-601.
4. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Тучная клетка как полифункциональный элемент иммунной системы // Аллергология и иммунология в педиатрии 2017. 49 (2): с. 1-11.
5. De la Hoz B., González de Olano D., Alvarez I. et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis [Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis]. An Sist Sanit Navar 2008; 31 (1): 11-32.
6. Ghanim V., Herrmann H., Heller G. et al. 5-azacytidine and decitabine exert proapoptotic effects on neoplastic mast cells: role of FAS-demethylation and FAS re-expression, and synergism with FAS-ligand. Blood 2012; 119 (18): 4242-4252.
7. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2011; 86 (4): 362-371.
8. Orfao A., Garcia-Montero A.C., Sanchez L. et al. REMA. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br J Haematol 2007; 138 (1): 12—30.
9. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. Trends Cell Biol. 2006;16:79-87.
10. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2009;9(6):440-7.
11. Valent P., Akin C, Escribano L. et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 2007; 37 (6): 435-453.

References

1. Budnevskij A.V., Ovsjannikov E.S., Zhusina Ju.G. Novye kriterii diagnostiki lejkemicheskogo sistemnogo mastocitoza i mieloma-stocitoznoj lejkemii // Gematologija i transfuziologija. 2016. 61 (2): 110-112. Mastocitozy. Klinicheskie rekomendacii. 2021. 86 s.
2. Melikjan A.L., Suborceva I.N., Gorjacheva S.R., i dr. Mastocitoz (obzor literatury i opisanie klinicheskikh sluchaev). Terapevticheskij arhiv. 2014;86(12):127-134.
3. Rahmatullina N.M., Zarifullina G.Z. Klinicheskie sluchai masto-citoza vo vrachebnoj praktike // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2015.(4): 598-601.
4. Cibul'kina V.N., Cibul'kin N.A. Tuchnaja kletka kak polifunkcional'nyj jelement immunnoj sistemy // Allergologija i immunologija v pediatrii 2017. 49 (2): s. 1-11.
5. De la Hoz B., González de Olano D., Alvarez I. et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis [Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis]. An Sist Sanit Navar 2008; 31 (1): 11-32.
6. Ghanim V., Herrmann H., Heller G. et al. 5-azacytidine and decitabine exert proapoptotic effects on neoplastic mast cells: role of FAS-demethylation and FAS re-expression, and synergism with FAS-ligand. Blood 2012; 119 (18): 4242-4252.
7. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2011; 86 (4): 362-371.
8. Orfao A., Garcia-Montero A.C., Sanchez L. et al. REMA. Recent ad-vances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br J Haematol 2007; 138 (1): 12—30.
9. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. Trends Cell Biol. 2006;16:79-87.
10. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2009;9(6):440-7.
11. Valent P., Akin C, Escribano L. et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 2007; 37 (6): 435-453.

Статья поступила в редакцию 31.10.2022.; принята после рецензирования 03.11.2022.; принята к печати 05.11.2022.

Координаты для связи

Войцеховский Валерий Владимирович, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Кривуца Вера Александровна, студентка 6 курса ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. E-mail: vk_5_05@mail.ru

Артымук Ольга Владимировна, врач-дерматолог ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница.

УДК 615.5

Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С.,
Зотова А.В.ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПО
ДАНЫМ ГБУЗ АО «АМУРСКИЙ
КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР»****Введение**

Коронавирусная инфекция (COVID-19) является острым инфекционным заболеванием, вызываемым новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмами передачи. В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань, провинция Хубэй. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirusdisease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. 11 марта 2020 г. распространение COVID-19 было объявлено глобальной пандемией – впервые с 2009 г. после пандемии гриппа H1N1 [3, 4].

По мере изучения клинических особенностей новой коронавирусной инфекции и увеличения объема клинических наблюдений врачами разных специальностей происходит постоянное обновление научных данных. В научной литературе в последнее время все чаще публикуются статьи о кожных проявлениях у пациентов с COVID-19 [5, 6, 8, 9, 10]. Необходимо отметить, что по данным зарубежных авторов частота кожных проявлений колеблется от 0,2% (Китай) до 20,4% (Италия) случаев [7].

Кожными проявлениями при COVID-19,

как и при других вирусных инфекциях, таких, как корь, краснуха и лихорадка Денге, являются кожные высыпания (экзантема). При коронавирусной инфекции, обусловленной COVID-19, формирование экзантемы может быть связано с воспалительной реакцией тканей на воздействие токсинов и метаболитов возбудителя при реализации основных механизмов воспаления: 1) расширение капилляров; 2) стаз крови, повышение сосудистой проницаемости с развитием отека и геморрагий; 3) некроз эпидермиса и более глубоких слоев кожи; 4) дистрофические изменения клеток (баллонная дистрофия); 5) формирование воспаления (серозного, гнойного, серозно-геморрагического) [1].

Однако, несмотря на то, что в последнее время все чаще сообщается о кожных проявлениях, связанных с COVID-19, патологические механизмы поражения кожи у пациентов с COVID-19 остаются малоизученными.

Классификация кожных проявлений при COVID-19 (Методические рекомендации №9 от 22 марта 2021 г. Департамента здравоохранения, г. Москва) [2].

- 1 группа – ангииты кожи;
- 2 группа – папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай;
- 3 группа – кореподобные сыпи;
- 4 группа – папуло-везикулезные высыпания;
- 5 группа – токсикодермии;
- 6 группа – крапивница;
- 7 группа – артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица).

Далее представлены два клинических случая наблюдения из практики по данным ГБУЗ АО «Амурский областной кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ АО АОКВД, Благовещенск).

Случай 1. Пациентка П., 31 год, находилась

**SKIN MANIFESTATIONS OF THE NEW CORONA-
VIRUS INFECTION ACCORDING TO THE DATA OF
THE GBUZ JSC “AMUR SKIN AND VENEROLOGICAL
DISPENSARY”**

N.E. Melnichenko, L.S. Korneeva, A.V. Zotova
FSBEI HE the Amur state medical Academy of the
Ministry of Public Health of Russia, Blagovesh-
chensk, Russian Federation

Abstract. Since 2019, the epidemic of a new coronavirus infection has been reporting. Over the past two years, a lot of clinical studies have been accumulated, in particular on skin lesions in a new coronavirus infection. The purpose of the article is to describe clinical cases observed in the dermatovenerologic department of the Amur dermatovenerologic dispensary in patients with a new coronavirus infection based on guidelines No. 9 «Skin rashes in Covid 19 coronavirus infection caused by SARSCoV-2» dated March 22 2021 of the Department of Health, Moscow.

Key words: new coronavirus infection, skin, clinical manifestations. **For citation.** Melnichenko N.E., Korneeva L.S., Zotova A.V. Skin manifestations of the new coronavirus infection according to the data of the gbuz jsc “Amur skin and venerological dispensary”. *Amur Medical Journal*. 2022. №2. pp. 72-76.

DOI:10.22448/23115068_2022_2_72

Резюме. С 2019 года человечество переживает пандемию новой коронавирусной инфекции. За два года накоплено множество клинических исследований, в частности, о поражении кожи при новой коронавирусной инфекции. Целью статьи является описание клинических случаев, наблюдаемых в кожно-венерологическом отделении ГБУЗ АО «Амурский кожно-венерологический диспансер» (Благовещенск) у больных с выявленной новой коронавирусной инфекцией на основании методических рекомендаций №9 «Кожные сыпи при коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARSCoV-2» от 22 марта 2021 г. Департамента здравоохранения, г. Москва.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, кожа, клинические проявления.

Для цитирования. Мельниченко Н.Е., Корнеева Л.С., Зотова А.В. Кожные проявления новой коронавирусной инфекции по данным ГБУЗ АО «Амурский кожно-венерологический диспансер». *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 72-76. DOI:10.22448/23115068_2022_2_72



Рис. 1.



Рис. 3.



Рис. 2.



Рис. 4.

на стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении с 21.01.2022 по 04.02.2022. Жалобы при поступлении на высыпания на правой стопе, отечность, болезненность при ходьбе, жжение, зуд вечером. Из анамнеза выяснено, что больна с конца ноября 2021 г., когда стала отмечать отечность пальцев правой стопы, синюшную окраску кожи пальцев. В это время получала лечение по ОРВИ (лосексацин, арбидол, парацетомол, ибупрофен). На пораженные участки кожи наносила гепариновую мазь, отмечала улучшение. 18.12.2021 г. отметила повышение температуры до 38,7°C, по месту жительства получен положительный тест на COVID-19. Получала лечение арепливиром по схеме. На коже голени справа высыпаний стало больше, появились пузыри. 11.01.22 г. обратилась впервые к хирургу по месту жительства, получала перевязки с хлоргексидином, УФО, ципролет, метронидазол, супрастин внутрь 7 дней, с небольшим улучшением. Направлена хирургом в поликлинику АОКВД, откуда госпитализирована на стационарное лечение. Из перенесенных заболеваний: варикозная болезнь, тромбоз вен левой ноги в августе 2020 г., поликистоз яичников, Lues A51.3 от 16.12.2004 г., снята с учета по выздоровлению 07.05.2009 г. По остальным органам и системам без патологии. Осмотр хирургом от 19.01.2022 г. – пиодермия кожи правой стопы; сосудистый хирург 20.01.2021 г. – варикозная болезнь сосудов нижних конечностей.

Локальный статус. Патологический процесс локализуется на правой стопе. Пальцы правой стопы отечны (рис. 1), кожа 2, 3, 5 пальцев пра-

вой стопы гиперемирована с цианотичным оттенком, эрозии, серозные корочки (рис. 2), в межпальцевых складках мокнутие, серозно-гнойное отделяемое (рис. 3). Остальной кожный покров свободен от высыпаний. На левой стопе высыпаний нет. На основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений выставлен диагноз: L95.8 – другие васкулиты, ограниченные кожей; постковидный васкулит (акродерматит), осложненный пиодермией.

При лабораторном исследовании: в клиническом анализе крови и общем анализе мочи – без особенностей; в биохимическом анализе крови отмечается незначительное повышение фибриногена – 5328 мг/л; остальные показатели в пределах нормы. В анализах крови на сифилис – ИФА суммарные антитела: КП –13,8; суммарные антитела: 4+ (снята с учета по излечению). РМП – отрицательный. HbsAg – отрицательный. Гемостаз капиллярной крови – длительность кровотечения (метод Дьюка) – 1,35; время свертывания (по Сухареву): начало – 11,05, окончание – 12,14.

План лечения: Р III, диета – стол 15, Tab. Prednisoloni 30 мг в сутки 10 дней с последующим снижением до 15 мг/сутки с полной отменой на амбулаторном этапе, Sol. Natrii thiosulfatis 30% 10,0 + 0,9% 10,0, Sol. Natrii Chloridi в/в струйно №10, Tab. Pentoxifyllini 0,1 x 3 p. в день, Tab. Amoxycyllini 0,5 x 3 p. в день 10 дней, Tab. Methylurcili 0,5 x 3 p. в день; наружно Sol. Fucorcini 2 p. в день, Ung. Lincomycini 1% 2 p. в день, Ung. Acridermi-genta 2 p. в день, Sol. Actovegini 5,0 мл + 0,9% 20,0, Sol. Natrii Chloridi в/в струйно №5, Sol.



Рис. 5.



Рис. 6.



Рис. 8.



Рис. 7.



Рис. 9.



Рис. 10.

Unithioli 5% 5,0 в/м №5.

На фоне лечения на правой стопе в области пальцев кожа розово-буроватая, эрозии эпителизовались, корочки отпали, отека пальцев нет. Выписана с улучшением (рис. 4) с рекомендациями: наблюдение у дерматолога, сосудистого хирурга, контроль клинического анализа крови, мочи, фибриногена, наружно мазь «Белогент» (крем «Фуцикорт») 2 раза в день 10-14 дней, троксевазин-гель 2 раза в день месяц, пентоксифилин 0,1 по 1 табл. 3 раза в день 2 недели.

Случай 2. Пациентка Ф., 33 года, находилась на лечении в кожно-венерологическом отделении с 29.09.2021 по 8.10.2021 г. Поступила с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, конечностей, кистей, стоп, на губах, ягодицах, выраженный зуд. Из анамнеза заболевания: заболела впервые в конце июля 2021 г., когда появился зуд в области ногтевых валиков кистей и стоп, затем стали появляться высыпания на нижних конечностях, постепенно распространились на кожу туловища, конечностей, появились на губах. Связывает со стрессом (замершая беременность). В августе получала амбулаторное лечение в поликлинике АОВД с диагнозом красный плоский лишай (тиосульфат натрия, атаракс, афобазол, лоратадин, мазь «Акридерм ГК», мазь «Адвантан»). Улучшения не отмечала, процесс на коже приобрел распространенный характер. Направлена на стационарное лечение для уточнения диагноза и лечения. Из анамнеза жизни: удаление селезенки после травмы в 1994 г., соматически – без патологии.

Эпидемиологический анамнез. За последние 14 дней выезды за пределы РФ и в другие регионы РФ отрицает. За последние 14 дней контакты с больными COVID-19 и лицами с подозрением на COVID-19 отрицает. За последние 14 дней повышение температуры тела отрицает.

Локально. Патологический процесс распространенный (рис.5). На красной кайме губ, на коже туловища (живот, спина), ягодицах, предплечьях, ладонях, бедрах, голенях множественные папулы розовато-красного цвета с фиолетовым оттенком до 0,5 см, плоские, полигональной формы, с блеском при боковом освещении, на поверхности беловатый сетевидный рисунок – сетка Уикхема (+). На стопах в области свода с переходом на боковые поверхности – бляшки сливного характера с выраженной инфильтрацией, по периферии – красного цвета, с шелушением на поверхности. Язык обложен белым налетом, выражены сосочки. На слизистой щек плоские мелкие папулы серовато-белого цвета, до 2-3 мм, сливаются между собой, образуя кружевной рисунок. На предплечьях в месте травматизации кожи папулы линейной формы, симптом Кебнера (+). На коже около ногтевых валиков кистей, стоп легкое покраснение, небольшая отечность. В области пяток, подошв гиперкератоз желтого цвета, шелушение. Ногтевые пластины пальцев кистей, стоп неровные, поперечно исчерчены, на кистях с точечными углублениями по типу наперстка (рис. 6). Дермографизм: красный, нестойкий.

В клиническом, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи – без изменений. Соскоб на грибок со слизистой оболочки полости

рта – обнаружены дрожжи; при соскобе с ногтевых пластинок рук и ног мицелий не обнаружен. ИФА отрицательный, РМП отрицательный, HbsAg отрицательный.

На основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, данных лабораторных исследований выставлен диагноз: L43.9 – лишай красный плоский неуточненный распространенный с поражением слизистой рта, осложненный кандидозом.

Лечение. Учитывая выраженность зуда и распространенность процесса назначено: Sol. Prednisoloni 90 мг в день три дня, Sol. Unithioli 5% – 5,0 в/м ежедневно, Tab. Cetirizine 10 мг по 1 т. х 1 р. в день, Tab. Omeprazole 0,2 х 2 р. в день, Tab. Hydroxychloroquine 0,2 х 2 р. в день 5 дней, 2 дня перерыв – 3 курса; наружно: Ung. Acriderm 2 р. в день, воротник по Щербаку с 3% раствором натрия бромидом №10, фонофорез с мазью «Акридерм» на бляшки на стопах №10, Tab. Itraconazole 100 мг по 1 капсуле 1 р. в день.

Результаты лечения: патологический процесс в стадии разрешения, новых высыпаний нет. 07.10.2021 г. в 14 час пациентка отпросилась домой по семейным обстоятельствам до 8 час. следующего дня. В тот же день около 17 час. пациентка почувствовала себя плохо, отмечала подъем температуры до 38,0-39,0 °С, вызвала бригаду СМП. С ее слов, была осмотрена в приемно-диагностическом отделении Амурской областной клинической больницы. Взят мазок на COVID-19. 08.10.2021 утром жалобы на сохраняющиеся высыпания на коже, зуд, озноб, температуру до 38,0 °С. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по COVID-19, повышение температуры до 38,0 °С, больная была выписана из стационарного отделения АОКВД с рекомендацией обратиться к участковому терапевту для дальнейшего определения тактики ведения больной по возможности заражению новой коронавирусной инфекцией. Для снижения температуры сделана литическая смесь. Рекомендовано при выписке: вызвать участкового врача-терапевта на дом по поводу повышения температуры; провести обследование на коронавирус; на высыпания на коже – мазь «Акридерм» 2 р. в день в течение 1 месяца; на слизистую рта – раствор тетрабората натрия 3 р. в день 10-14 дней.

Со слов больной, 09.10.2022 г. получен результат обследования на ковид – положительный, КТ легких – 5% поражения легких, обширные высыпания на коже, сильный зуд на стопах. Стопы начали синеть, стали появляться пузыри, повышение температуры до 39,7 °С. Машиной СМП больная была госпитализирована в инфекционный госпиталь с высокой температурой, нарастающими кожными высыпаниями, положительным результатом на COVID-19.

Авторами статьи была консультирована заочно: учитывая клиническую картину на коже и слизистых, складывалось впечатление о развившемся синдроме Стивенса-Джонсона.

Объективно: сохраняется клиника распространенного красного плоского лишая с поражением слизистых (рис. 7). На кистях и стопах появились участки отслоившегося эпидермиса, в области кончиков пальцев – гиперемия, обрывки эпидермиса (рис. 8, 9). Остальной кожный покров частично гиперемирован, на этом фоне прослеживаются папулезные элементы с

синюшным оттенком с западением в центре по типу «мишени» (рис. 10). В области груди, спины, туловища – множественные эритематозно-папулезные высыпания. Не исключается развитие синдрома Лайела. Учитывая тяжесть состояния больной, необходимо наблюдение врача-реаниматолога с возможностью проведения реанимационных мероприятий при ухудшении состояния. Было рекомендовано увеличить дозу гормонов до 540 мг в сутки в перерасчете на преднизолоновый эквивалент, проведение дезинтоксикационной терапии. Наружно на кожу мазь «Кловейт» 2 р. в день. Через 3 недели больная была выписана из стационара с разрешением патологического процесса и дальнейшим наблюдением у терапевта и дерматолога.

Данный случай показывает быстрое нарастание клинической симптоматики на фоне течения коронавирусной пневмонии и развитие синдрома Стивенса-Джонсона, возможно, в результате полипрагмазии или как осложнение новой коронавирусной инфекции на фоне распространенной формы красного плоского лишая.

Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о сложности дифференциальной диагностики дерматологических проявлений при новой коронавирусной инфекции. Особенно сложно определить их истинный характер при различной соматической патологии, которая требует назначения значительного количества лекарственных препаратов. Отсроченное проявление кожных изменений можно рассматривать как маркер возможного тяжелого течения инфекционного процесса.

Заключение

Описанные клинические случаи кожных проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 свидетельствуют об актуальности изучения данного заболевания на современном этапе. Необходимо отметить, что кожные высыпания могут быть одними из первых проявлений инфекции COVID-19 и носить весьма разнообразный морфологический и патогенетический характер, и поэтому не могут служить в полной мере доказательной основой для клинической диагностики. Необходимы дальнейшие динамические наблюдения за течением кожных проявлений при COVID-19, накопление клинических случаев и опыта с целью анализа их диагностической и прогностической значимости.

Литература

1. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни: синдромальная диагностика [Электронный ресурс] / под ред. Н.Д. Ющука, Е.А. Климовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440452.html>
2. Кожные сыпи при коронавирусной инфекции Covid 19, вызванной SARS-CoV-2. Методические рекомендации №9 от 22 марта 2021г. Департамента Здравоохранения г. Москва
3. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпи-

демии SARS-CoV. Вопросы вирусологии. 2020; 65(1): 6-15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.

4. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1): 3-8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24. [Medline].

6. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.5.

7. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; doi:10.1111/jdv.16387.

8. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96(3): 53-62. <https://doi.org/10.25208/vdv1141>.

9. Дворников А.С., Силин А.А., Гайдина Т.А. и др. Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Архив внутренней медицины. 2020; 10(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.

10. Плавун Н.Ф., Кадышев В.А., Сидоров А.М. и др. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практике скорой и неотложной медицинской помощи. Архив внутренней медицины. 2020; 10(3): 223-229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-22

References

1. Yushchuk, N.D. Infectious diseases: syndromic diagnosis [Electronic resource] / ed. N.D. Yushchuk, E.A. Klimova. - M.: GEOTAR-Media, 2017. - 176 p. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440452.html>

2. Skin rashes in the coronavirus infection Covid 19 caused by SARS CoV-2. Methodological recommendations No. 9 dated March 22, 2021 Department of Health, Moscow

3. Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. The etiology of the epidemic outbreak of COVID-19 in Wuhan (Hubei Province, People's Republic of China) associated with the 2019CoV virus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons from the SARS-CoV epidemic. Questions of virology. 2020; 65(1): 6-15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.

4. Romanov B.K. Coronavirus infection COVID-2019. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020; 8(1): 3-8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Feb 24, 2020. [Medline].

6. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. Feb 15, 2020; 395(10223): 497-506.5.

7. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol.

2020; doi:10.1111/jdv.16387.

8. Khryanin A.A., Sturov V.G., Nadeev A.P., Bocharova V.K. Skin manifestations in a new coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Bulletin of dermatology and venereology. 2020; 96(3): 53-62. <https://doi.org/10.25208/vdv1141>.

9. Dvornikov A.S., Silin A.A., Gaidina T.A. Skin manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Archive of internal medicine. 2020; 10(6): 422-429. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-422-429.

10. Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Sidorov A.M. Skin manifestations in patients with COVID-19 in the practice of emergency and emergency medical care. Archive of internal medicine. 2020; 10(3): 223-229. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-22

Статья поступила в редакцию 29.05.2022.; принята после рецензирования 06.06.2022.; принята к печати 08.06.2022.

Координаты для связи

Мельниченко Наталья Евгеньевна, доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологией ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: mel.nat.evg@mail.ru

Корнеева Лариса Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней ФПДО ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: larisa751975@mail.ru

Зотова Анастасия Владимировна, ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологией ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук. E-mail: mail30161zotova@mail.ru

УДК: 616 - 07: 616.132.1

Уразова Г.Е., Поляков Д.С.

ФГБОУ ВО Амурская ГМА
Минздрава России
г. Благовещенск**ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ АОРТЫ
(КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ). КЛИНИЧЕСКИЕ
НАБЛЮДЕНИЯ**

Термин «гипоплазия аорты» используется при пролонгированных сужениях в любом ее участке. Наиболее часто встречаемая патология при данных дефектах – коарктация аорты (КА). Коарктация – это локализованное сужение дуги аорты или полное закрытие ее просвета на ограниченном участке. Чаще всего (95%) это сужение располагается в области перешейка аорты, под которым понимается отрезок от левой подключичной артерии до первой пары межреберных артерий. Возможны и другие локализации сужений – в восходящем, нисходящем грудном или брюшном отделах аорты. КА составляет до 30% всех врожденных пороков сердца. На долю взрослых больных в структуре пациентов с КА приходится до 4,5%. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде возникают у 8,5% взрослых пациентов с коарктацией аорты. КА представляет собой форму генерализованной артериопатии и не ограничивается сужением аорты. Она может развиваться как локальный стеноз, либо как протяженный в виде гипоплазии сегмента (дуги) аорты. Ассоциированные нарушения включают двустворчатый аортальный клапан (до 85% случаев), аневризму восходящей аорты, подклапанный или надклапанный аортальный стеноз, надклапанный митральный стеноз (включая парашютный клапан), комплекс Шона или сложные врожденные пороки сердца (ВПС). Коарктация аорты может ассоциироваться с синдромом Тернера или синдромом Вильямса-Бойрена. В результате гипоплазии нисходящей дуги аорты возникают стенозы почечных, мезентериальных сосудов, которые требуют сложных реконструктивных вмешательств. Наиболее распространенным клиническим

Резюме. Коарктация аорты – это врожденное сегментарное сужение аорты, наиболее часто располагающееся после отхождения левой подключичной артерии. Впервые этот порок был описан Meckel в 1750 году, а термин «коарктация» был предложен Mercier в 1838 году. Средняя продолжительность жизни людей с данной патологией составляет 34 года. В настоящее время самым эффективным методом коррекции порока является хирургическое лечение.

Ключевые слова: гипоплазия аорты, врожденный порок сердца, коарктация аорты.

Для цитирования. Уразова Г.Е., Поляков Д.С. Врожденная гипоплазия аорты (коарктация аорты). Клинические наблюдения. *Амурский медицинский журнал*. 2022. №2. С. 77-80. DOI:10.22448/23115068_2022_2_77



Рис. 1. Мультипланарная реконструкция. Полное закрытие просвета аорты.

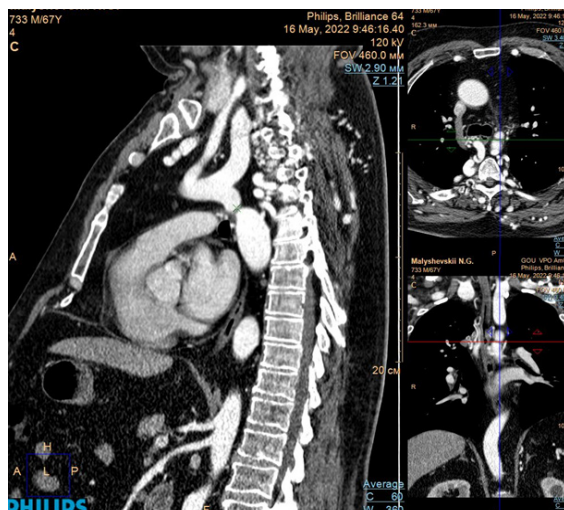


Рис. 2. Ангиография аорты, сагиттальный срез. Полное закрытие просвета аорты. Снимок экрана.

CONGENITAL AORTIC HYPOPLASIA (AORTIC COARCTATION) - CLINICAL OBSERVATIONS

Urazova G.E., Polyakov D.S.

FSBEI HE the Amur state medical Academy of the Ministry of Public Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. Aortic coarctation is a congenital segmental narrowing of the aorta, most often located after the deviation of the left subclavian artery. This defect was first described by Meckel in 1750, and the term coarctation was proposed by Mercier in 1838. The average life expectancy of people with this pathology is 34 years. Currently, the most effective method of correcting a defect is surgical treatment.

Key words: aortic hypoplasia, congenital heart defect, aortic coarctation.

For citation. Urazova G.E., Polyakov D.S. Congenital aortic hypoplasia (aortic coarctation). Clinical observations. *Amur Medical Journal*. 2022. No. 2. pp. 77-80. DOI:10.22448/23115068_2022_2_77

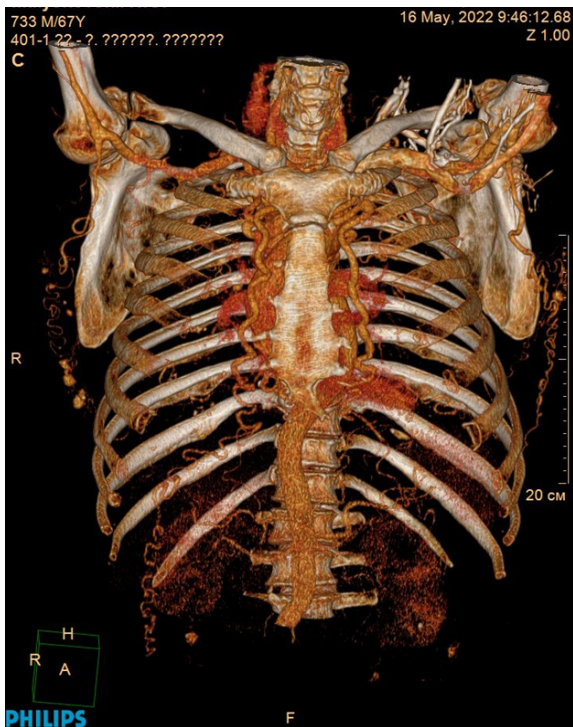


Рис. 3. Мультипланарная реконструкция. Обширное развитие сети коллатералей



Рис. 4. Мультипланарная реконструкция. Полное закрытие просвета аорты обозначено стрелками. Развита сеть коллатералей. Значительно увеличен диаметр левой подключичной артерии.

проявлением гипоплазии аорты является тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, которая приводит к серьезным последствиям.

Приводим описание пациентов с КА, находившихся на обследовании в клинике кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (Благовещенск). Все случаи интересны возможностью развития компенсаторных механизмов при данной патологии.

Больной М., 67 лет, обратился в клинику кардиохирургии (КХХ) к кардиохирургу с

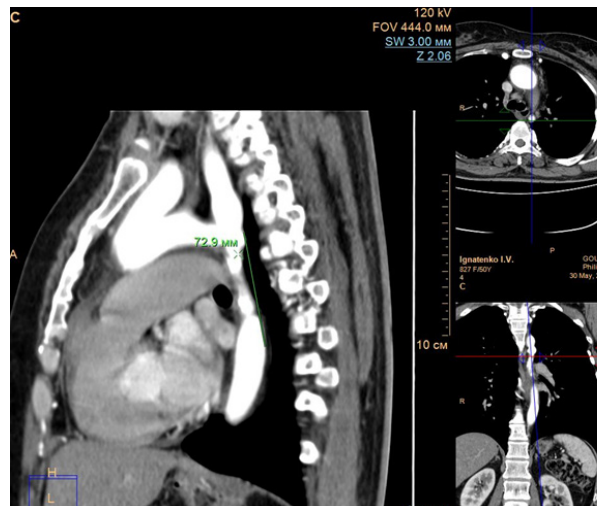


Рис. 5. Печать экрана, вид в трех плоскостях. Полное закрытие просвета аорты.

жалобами на выраженную одышку при физической нагрузке, боли давящего, жгучего характера в области сердца, повышение АД более 160/90 мм рт. ст., перебои в работе сердца, приступы сердцебиения. На консультацию был направлен кардиологом.

Из анамнеза. Острый инфаркт миокарда в 2008 году, фибрилляция предсердий (пароксизмальная форма) более 10 лет. Гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. На дуплексном сканировании артерий нижних конечностей высказано мнение о возможном наличии критического стеноза инфраренального отдела аорты.

Объективно: состояние удовлетворительное, положение активное, кожный покров чистый, обычной окраски, умеренный цианоз губ. Видимые слизистые обычной окраски, влажные, чистые. По органам дыхания – без особенностей. Область сердца не изменена, сердечные тоны ритмичные, систолический шум на аорте. Пульс 83 в минуту, АД – 160/100 мм рт. ст. Живот без особенностей, периферических отеков нет.

Было рекомендовано проведение контрольной КТ дуги аорты. На КТ -ангиографии был выявлен дефект наполнения на уровне дуги аорты протяженностью до 30 мм, дистальнее отхождения плечеголовных артерий; множественные внутригрудные и наружные артериальные коллатерали (рис. 1-3).

Больная Ж., 34 года, находилась на обследовании в КХХ АГМА с диагнозом врожденный порок сердца. Коарктация аорты, постдуктальный тип. Функционально: двустворчатый аортальный клапан, создающий незначительный стеноз и умеренную недостаточность 2-3 стадий. Симптоматическая артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4. Фибрилляция предсердий, пароксизмальный вариант. Класс EHRA IIa. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc 3 балла. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED 2 балла. Наджелудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (54%), стадия IIA. Функциональный класс – II. Легочная гипертензия – I. Синдром Тернера.

Поступила с жалобами на незначительную одышку при физической нагрузке, повышение АД более 180/100 мм рт. ст., сердцебиение и перебои

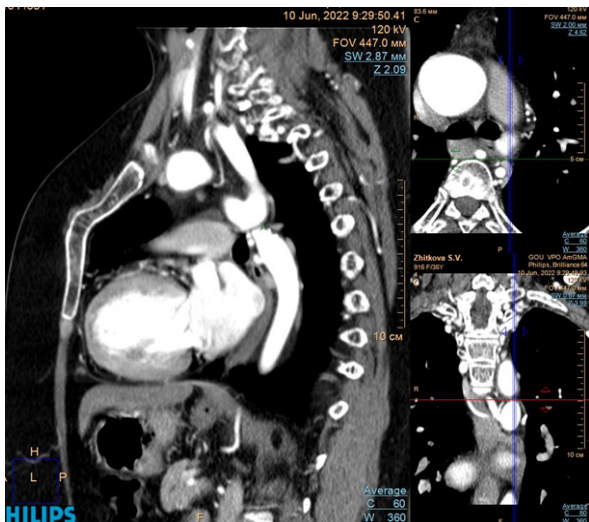


Рис. 6. Сагиттальный срез. После протезирования коарктации аорты. Видна длина суженного участка. (7-8 см.) Снимок экрана.

в работе сердца. На момент поступления общее состояние удовлетворительное, кожный покров обычной окраски. В легких без особенностей. Левая граница сердца – по срединно ключичной линии. Шумов не выслушивается. ЧСС – 92 в минуту, АД – 160/100 мм рт. ст., периферических отеков нет. В ККХ АГМА выполнена КТ-ангиография, на которой выявлено полное закрытие просвета аорты с развитой сетью коллатералей (рис. 4-5).

Больной И., 35 лет. Проведено протезирование КА. После протезирования выполнена контрольная КТ-ангиография (рис. 6-7). Жалоб на момент осмотра нет, объективно – состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, в легких без особенностей. Шумов в области сердца не выслушивается. ЧСС 88 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

Естественное течение порока неблагоприятное. Пациенты без оперативного лечения погибают от разрыва аорты, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда или сердечной недостаточности в возрасте 25–40 лет. Причины снижения качества жизни неоперированных больных с КА старшего возраста, особенно при наличии сочетанных пороков, являются застойная сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца. У больных с КА старше 35 лет частота дооперационного инфаркта миокарда составляет от 5 до 10,7%. Именно хирургическое вмешательство является эффективным методом лечения данной патологии. Оптимальный возраст для проведения операции – около 10 лет. В настоящее время для хирургического лечения КА применяются: резекция КА с анастомозом по типу «конец в конец», резекция КА с пластикой лоскутом подключичной артерии, резекция КА с локальным линейным протезированием аорты. У пациентов старшей возрастной группы выполняют асцендо-десцендное шунтирование, которое дополняет вмешательство на внутрисердечных структурах при наличии сочетанного поражения сердца.

Эндоваскулярное лечение КА является трудной задачей ввиду крайне варибельной анатомии, непредсказуемого качества стенки



Рис. 7. Мультипланарная реконструкция. После протезирования коарктации аорты. Видна длина суженного участка. (7-8см.) Обширное развитие сети коллатералей. Часть ребер слева исключена из изображения методом отсечения костной ткани.

аорты в зоне коарктации, высокого риска разрыва аорты, а также дислокации стента с потенциальной мальперфузией дистальных сегментов аорты. Ранняя диагностика порока и своевременная оперативная коррекция позволяют предотвратить осложнения гипертензивного и мальперфузионного синдромов.

Предпочтительным является использование стентов с лекарственным покрытием, поскольку они ассоциируются с более низкой частотой осложнений в ближайшем и отдаленном периодах. Баллонная ангиопластика выполняется у взрослых только в случае повторной коарктации ранее стентированной аорты. У взрослых пациентов со сложной анатомией порока методом выбора может быть наложение кондуитов от восходящего к нисходящему участкам аорты. Хотя хирургический риск при простой коарктации обычно составляет <1%, он существенно увеличивается к возрасту 30-40 лет.

Заключение

Особенность данных клинических случаев – диагностика врожденной аномалии во взрослом возрасте, сформировавшаяся выраженная развитая сеть коллатералей. Сочетание данного порока с другими аномалиями развития – двустворчатый аортальный клапан, синдром Тернера. Очевидно, что продолжительность и качество жизни пациентов с КА во многом зависят от своевременной диагностики и лечения порока, оптимальной оценки функционального состояния миокарда левого желудочка до операции и после нее, что в свою очередь дает возможность проводить адекватное лечение пациента с минимальными осложнениями. Естественное течение порока неблагоприятное,

пациенты без оперативного лечения погибают от разрыва аорты, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда или сердечной недостаточности.

Литература

1. Аракелян В.С., Букацелло Р.Г., Бортникова Н.В., Енокян Л.Г. Хирургическое лечение коарктации аорты у взрослого пациента с постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (1) DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-76-81
2. Hijazi Z.M., Kenny D.P. Covered stents for coarctation of the aorta. *JACC. Cardiovasc. Intervent.* 2014; 7: 424–5.
3. Niwa K. Aortopathy in congenital heart disease in adults: aortic dilatation with decreased aortic elasticity that impacts negatively on left ventricular function. *Korean Circ. J.* 2013; 43 (4): 215–20.

References

1. Arakeljan V.S., Bukacello R.G., Bortnikova N.V., Enokjan L.G. Hirurgicheskoe lechenie koarktatsii aortyu vzroslogo pacienta s postinfarktym kardiosklerozom i serdechnoj nedostatochnost'ju. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (1) DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-76-81
2. Hijazi Z.M., Kenny D.P. Covered stents for coarctation of the aorta. *JACC. Cardiovasc. Intervent.* 2014; 7: 424–5.
3. Niwa K. Aortopathy in congenital heart disease in adults: aortic dilatation with decreased aortic elasticity that impacts negatively on left ventricular function. *Korean Circ. J.* 2013; 43 (4): 215–20.

Статья поступила в редакцию 26.10.2022.;
принята после рецензирования 06.11.2022.;
принята к печати 09.11.2022.

Координаты для связи

Уразова Галина Евгеньевна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, канд. мед. наук,. E-mail: galina-urazowa@yandex.ru

Поляков Дмитрий Сергеевич, врач-рентгенолог клиники кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Учредитель и издатель научно-практического издания «Амурский медицинский журнал» ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (г. Москва). Выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 10.09.2018 г. серия ПИ №ФС 77-73642 от 07 сентября 2018 г. Почтовый адрес учредителя, издателя и редакции: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Факс: 8 (4162) 319-007. Телефоны: 8 (4162) 319-017, 319-020. E-mail: science.prorector@AmurSMA.su; editorial.dep@ AmurSMA.su С полной версией журнала можно ознакомиться на сайте www.amursma.ru Перевод: Е.А. Волосенкова. Ответственный редактор: В.П. Кобзарь «Амурский медицинский журнал» №2 за 2022 год подписан к печати 02.12.2022. Дата выхода в свет 14.12.2022. Тираж 50 экз. Цена свободная. Персональные данные публикуются с согласия субъектов персональных данных. Отпечатано в издательстве «Деловое Приамурье». 675000, г. Благовещенск, ул. Комсомольская, 89. Тел. (4162) 77-11-72.

